

DES ASSOCIATIONS

N° 47

MICROBIENNES

DE

LA TUBERCULOSE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de médecine de Montpellier

LE 29 JUILLET 1893

PAR

Marius ARRIBAT

Né à La Salvetat (Hérault)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MONTPELLIER

IMPRIMERIE CENTRALE DU MIDI

(HAMELIN FRÈRES)

1893

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. MAIRET..... Doyen
CARRIEU..... ASSESSEUR

PROFESSEURS

Médecine légale et toxicologie	MM. JAUMES.
Clinique chirurgicale.....	DUBRUEIL (*).
Hygiène.....	BERTIN-SANS.
Clinique médicale.....	GRASSET.
Clinique chirurgicale.....	TEDENAT.
Clinique obstétricale et gynécologie	GRYNFELTT.
Anatomie pathologique et histologie.....	KIENER (*).
Thérapeutique et matière médicale.....	HAMELIN (*).
Anatomie	PAULET (O.* *).
Clinique médicale.....	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....	MAIRET.
Physique médicale.....	IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicale	GRANEL.
Opérations et appareils.....	FORGUE.
Clinique ophthalmologique.....	TRUC.
Chimie médicale et pharmacie.....	VILLE.
Physiologie.....	N....
Id. HÉDON (Ch. du c.)	
Pathologie interne.....	N....
Id. RAUZIER (Ch. du c.)	

Doyen honoraire : M. BENOIT (O. * * *).

Profess. honor. : M. DUPRE (O. * C. * *).

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique annexe des maladies des enfants. MM.	BAUMEL, agrégé.
Accouchements	GERBAUD, agrégé.
Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées.....	BROUSSE, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards.	SARDA, agrégé.
Pathologie externe.....	ESTOR, agrégé.
Histologie.....	DUCAMP, agrégé.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM. SERRE	MM. SARDA	MM. RAUZIER
BAUMEL	ESTOR	LAPEYRE
GERBAUD	HÉDON	MOITTESSIER
GILIS	LECERCLE	
BROUSSE	DUCAMP	

MM. H. GOT, *secrétaire*.

F.-J. BLAISE, *secrétaire honoraire*.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. MAIRET, <i>président</i> .	MM. BAUMEL, agrégé.
HAMELIN, professeur.	DUCAMP, agrégé.

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON FRÈRE JOSEPH ARRIBAT

Officier d'administration des bureaux de l'Intendance
militaire au XVI^e corps d'armée.

A MA SŒUR

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

M. ARRIBAT.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAIRET

Professeur de Clinique des maladies mentales et nerveuses
Doyen de la Faculté de médecine

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GRANEL

Professeur de botanique et d'histoire naturelle médicales
Directeur du Jardin des plantes

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUCAMP

M. ARRIBAT.

DES ASSOCIATIONS

MICROBIENNES

DE LA TUBERCULOSE

INTRODUCTION

Dans le cours d'une maladie infectieuse on observe souvent une ou plusieurs autres infections qui viennent s'ajouter à la maladie primitive et en modifient plus ou moins l'évolution. On désigne ces infections surajoutées sous le nom d'infections secondaires. C'est ainsi, par exemple, que les fièvres éruptives se compliquent souvent de pneumonies, d'arthrites, de méningites, etc., etc. Ces localisations multiples avaient porté les premiers microbiologistes à chercher l'explication de ces faits dans la présence d'un même microbe capable de frapper successivement des appareils, des organes très éloignés les uns des autres. C'est ce qu'on peut appeler la période uniciste ou du *monomicrobisme*, suivant l'expression si juste de M. Char-
rin.

On s'est demandé ensuite si cette notion était bien exacte, et une observation plus attentive a montré que les lésions habituelles ou exceptionnelles, compliquant telle maladie dont

nous ignorons absolument l'agent infectieux, sont dues à l'action de microorganismes dont les propriétés sont bien établies, et qui sont certainement bien différents de l'agent spécifique en question.

Actuellement, en effet, on tend à reconnaître que les bactéries se prêtent un mutuel appui. Un premier germe ouvre la brèche par laquelle vont passer ceux qui rôdaient aux alentours ; la maladie primitive appelle la maladie seconde ; c'est, encore selon l'expression de M. Charrin, le *polymicrobisme*, ce sont là les infections secondaires qui constituent de véritables associations microbiennes. Ces associations ne jettent pas un grand trouble dans les notions classiques précédemment acquises ; mais il en existe d'autres qui concourent d'une façon régulière et constante à l'expression symptomatique totale et normale de certaines maladies. Ces maladies, en apparence simples, ne sont donc en réalité que des complexus dont on ne saurait concevoir les facteurs agissant isolément, que par une analyse artificielle.

Cette notion nouvelle semble donner l'explication de quelques-unes des circonstances dont on ne pouvait avoir en clinique une explication suffisante. On a voulu savoir en effet pourquoi chez l'homme le cours des maladies infectieuses est si variable d'un individu à l'autre, tandis que, si l'on compare les maladies infectieuses produites expérimentalement chez les animaux d'une même espèce dans les mêmes conditions, on observe une identité presque absolue. Or on constate, en faisant des autopsies dans les meilleures conditions de récolte des bactéries, que cette variabilité des symptômes des maladies infectieuses tient sans doute en partie à la virulence différente d'une même espèce de bactéries, mais qu'elle est le plus souvent due à des complications de la maladie principale par des infections secondaires causées par des bactéries différentes.

C'est ainsi qu'on peut s'assurer que les microbes des maladies consécutives aux plaies compliquent le plus souvent les maladies infectieuses et amènent la mort.

De même, on peut ainsi comprendre la raison des nombreuses variations de forme que présente la tuberculose pulmonaire. Entre la tuberculose lente, qui demande des années pour accomplir son évolution fatale, et la phthisie galopante, qui parcourt en quelques mois son cycle complet, que d'intermédiaires nombreux ! Les temps d'arrêt, les reprises, les accès fébriles sont des phénomènes fréquemment observés. Combien de tuberculeux, qui semblaient avoir de longs mois à vivre, meurent rapidement en quelques semaines, en quelques jours, d'accidents aigus survenus inopinément ! Une poussée de tuberculose aiguë peut parfois rendre compte de cette évolution insolite ; ce n'est pas le cas le plus fréquent. Pour expliquer de telles surprises cliniques, on doit, d'après un grand nombre d'auteurs, bien souvent invoquer l'intervention d'infections secondaires entées sur l'infection tuberculeuse primitive. Le rôle des associations microbiennes et leur influence sur la marche de la tuberculose sont, en effet, admis implicitement par tous.

L'importance de ces associations microbiennes est donc grande au point de vue de l'étude des maladies et de la variabilité de leurs symptômes, mais leur connaissance présente encore de plus grands avantages. Il y a certaines affections contre lesquelles on peut vacciner, ce sont celles qui, après une première atteinte, confèrent une immunité presque complète ; contre d'autres, au contraire, qui paraissent récidiver plus volontiers chez les sujets qui ont subi une première attaque (pneumonie, tuberculose, érysipèle, etc.), on a espéré trouver dans les associations microbiennes un agent actif ; certaines bactéries semblent, en effet, se combattre dans l'économie, mais ce moyen n'est pas encore entré dans la pra-

tique et les résultats retirés de l'expérimentation ne sont pas assez fixes et assez certains.

D'un autre côté, un grand nombre de microbes ajoutent leurs effets et viennent aggraver les maladies. Les expériences de M. Roger montrent que deux microbes pathogènes inoffensifs pour une espèce animale peuvent devenir pathogènes pour cette espèce quand on les inocule simultanément. Ainsi, le *bacillus prodigiosus* agit comme auxiliaire en modifiant le terrain, grâce au ferment soluble qu'il sécrète; sur le lapin ainsi préparé, le bacille de la gangrène gazeuse, auquel l'animal serait normalement réfractaire, se développe facilement et amène des lésions identiques à celles qu'il détermine chez les animaux non réfractaires. Voilà donc un exemple où l'immunité naturelle est vaincue par l'association de deux microbes. Il en est de même en associant le *bacillus prodigiosus* au charbon symptomatique; seulement, dans ce cas, la résistance du lapin est plus difficile à vaincre.

De même, une inoculation sous-cutanée de staphylocoques, en quantité insuffisante pour produire un abcès, amène la suppuration, quand on injecte en même temps une certaine quantité d'une culture vivante ou stérilisée de *bacillus prodigiosus*.

Ces résultats de l'expérimentation se retrouvent également dans l'observation de l'organisme malade. Les agents habituels des associations microbiennes sont loin d'être placés au sommet de l'échelle de la virulence. Ce sont les microbes du pus, des ulcères, des gangrènes, des fausses membranes, des inflammations des séreuses, des organes des sens, des viscères respiratoires, etc. On y trouve exceptionnellement le bacille du choléra, on n'y rencontre pas celui de la morve, pas davantage la bactériodie charbonneuse. Ces agents, placés entre les saprophytes et les pathogènes, ont besoin, pour devenir eux-mêmes pathogènes, de se développer, soit sur des

terrains dont la composition chimique facilite leur multiplication et l'éducation de leur virulence, soit dans les organismes dont les cellules sont affaiblies pour la lutte ou dont les portes d'entrée sont librement ouvertes. Il est facile de comprendre que la maladie primitive, en recevant ces nouveaux auxiliaires, soit aggravée et même change d'aspect dans certains cas.

Il sera donc très avantageux de connaître ces associations microbiennes, car elles peuvent amener quelques modifications dans le traitement, et le microorganisme surajouté peut être une source de nouvelles indications thérapeutiques. En outre, il est bon de savoir quelle est la nature de ces associations microbiennes et de quelle façon elles peuvent se produire, quelles sont les voies d'introduction des microbes d'association, afin de pouvoir, par des mesures prophylactiques, les empêcher et ainsi atténuer la gravité du pronostic le plus souvent considérablement aggravé par l'apparition de ces nouveaux éléments. L'organisme, en effet, déjà débilité par une première atteinte, sait mal se défendre contre un nouvel assaut.

Nous avons pensé, sur les conseils de M. le professeur agrégé Ducamp, qu'il serait intéressant de réunir, dans une sorte de revue générale, le résultat des recherches et des observations des microbiologistes, non pas sur toutes les associations microbiennes, la question aurait été beaucoup trop vaste, mais spécialement sur les associations se rapportant à une seule maladie, et des plus répandues : la tuberculose.

Nous venons de faire ressortir longuement l'importance considérable des associations microbiennes en général ; on comprendra sans peine que cette importance se manifeste surtout dans les cas de tuberculose. Nous verrons, du reste, que les lésions de cette maladie sont rarement l'œuvre exclusive du bacille de Koch, et qu'à ses côtés on trouve le plus sou-

vent des microorganismes associés. « Nombre d'infections primitives, dit M. Héricourt, préparent les voies au bacille de la tuberculose. Des antagonismes autrefois admis entre la phtisie et telle maladie parasitaire, la malaria, par exemple, il ne reste plus grand'chose aujourd'hui ; à son tour, le bacille de Koch appellera à sa suite les microbes de la suppuration, de la septicémie, le tétragène, le *proteus vulgaris*, le *mirabilis*, le *bacillus fluorescens putridus*, etc. » Cette étude offrira donc un grand intérêt au point de vue scientifique pur ; elle nous permettra d'expliquer l'étiologie de certaines localisations de la maladie : c'est ainsi, par exemple, que nous pourrons attribuer à l'action des microbes surajoutés l'extension du processus tuberculeux aux méninges, ainsi que le veut M. Babès.

Nous verrons aussi que la marche et le pronostic de la maladie sont considérablement modifiés par l'association de ces microbes, et surtout nous retirerons de ces notions nouvelles les plus grands avantages pratiques au point de vue du traitement. Dans l'état actuel de nos connaissances, nos ressources thérapeutiques dirigées contre les bacilles de la tuberculose sont restreintes. Un seul médicament, la créosote, possède une efficacité reconnue ; mais comme son emploi est subordonné à l'état du tube digestif, ce médicament n'agissant qu'à haute dose (Bouchard et Gimbert), force est souvent au médecin de se rabattre sur les indications accessoires et d'employer une médication destinée surtout à modifier le terrain, à soutenir l'organisme contre la lutte qu'il livre à l'agent destructif. Or, nous l'avons dit, les microbes d'association viennent apporter un appui important à l'agent primitif de la maladie et l'aident à débilitier l'organisme, et la tuberculose, nous le verrons, ne fait pas exception à cette constatation. Par conséquent, il sera très avantageux de diriger le traitement contre ces infections associées, et de les empêcher, au-

tant qu'on le pourra, en fermant la porte d'entrée aux nouveaux microbes par des mesures prophylactiques.

Le plan que nous suivrons dans ce travail est des plus simples.

Dans un premier chapitre, nous donnerons un rapide aperçu historique sur la question des associations microbiennes de la tuberculose.

Puis, dans les chapitres suivants, nous envisagerons successivement les associations se rapportant à la tuberculose des divers organes :

Tuberculoses..	{	généralisées.
		de la plèvre et du médiastin.
		des ganglions, du tissu cellulaire et de la peau.
		des os et des articulations.
		du péritoine et de l'intestin.
		des méninges.
		des organes génito-urinaires.

En rapportant les nombreuses observations d'associations que nous avons recueillies dans les auteurs, nous rechercherons spécialement quelle est la nature du microbe associé, son degré de virulence, par quelle voie et de quelle manière il a pénétré dans l'organe malade, et quelle a été son influence sur la marche de la tuberculose.

Enfin, dans les deux derniers chapitres, nous étudierons l'action des produits solubles du bacille de Koch au point de vue des associations, et nous exposerons les applications thérapeutiques qui seront la conclusion pratique de notre étude.

Et, pour terminer, nous formulerons quelques conclusions générales.

Mais avant d'aborder ce travail, nous avons à cœur de remercier M. le professeur Granel, qui, pendant tout le cours de nos études, n'a cessé de nous prodiguer son appui le plus bienveillant, et nous a toujours témoigné le plus grand intérêt.

M. le professeur agrégé Ducamp a bien voulu nous donner l'idée de cette thèse, et nous guider dans sa composition; grâce à lui, notre tâche a été des plus faciles.

Nous ne saurions trop lui dire, en cette circonstance, que nous lui conserverons toujours la plus vive reconnaissance pour les témoignages d'estime qu'il nous a accordés.

Que M. le professeur Mairét veuille bien accepter l'expression de notre plus profonde gratitude, pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse.

Nous sommes heureux aussi de remercier MM. les docteurs Fines, Massot, de Lamer et Sabarthez, médecins de l'hôpital St-Jean, de Perpignan, pour la sympathie qu'ils nous ont témoignée durant nos deux années d'internat.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Les études bactériologiques datent d'hier seulement, et par suite, il est évident que les recherches relatives aux associations microbiennes ne doivent pas remonter à une époque éloignée. D'autant plus, nous l'avons déjà dit, que pendant une certaine période de temps, période du *monomicrobisme* pour M. Charrin, on attribuait à un seul microbe toutes les différentes lésions qui se présentaient dans le cours d'une maladie. Ce n'est donc qu'assez tard que l'on a songé à étudier les associations microbiennes, et celles qui se rapportent à la tuberculose ont été les premières signalées.

Cependant Klebs, de bonne heure, semble avoir eu l'idée de ces associations. Dans son travail, publié en 1878, il a signalé plusieurs cas où des poumons tuberculeux avaient été le siège de *monadines*, auxquelles il attribuait le développement de poussées pneumoniques avec tuméfaction de la rate et endocardite.

En 1883, MM. Cornil et Babès, sur des coupes d'organes tuberculeux et dans des crachats de phtisiques, ont reconnu un bacille particulier associé au bacille de la tuberculose: le *micrococcus tetragenus*.

En 1884, Koch relatait deux espèces de bactéries trouvées en même temps que les bacilles de la tuberculose dans

les cavernes pulmonaires : celles du pus bleu et le *tetragenus* qui est manifestement pathogène. Il pensait que l'on trouverait souvent associés à ces bacilles d'autres microbes qui, favorisés par l'existence de certaines lésions et en particulier par les foyers ulcéreux du poumon, prendraient un rôle important dans le développement de la maladie.

Watson Cheynes rapporte un fait de pénétration de microcoques dans les vaisseaux d'un tuberculeux, à la suite d'une ulcération de la langue.

Mais c'est à M. Babès que l'on doit surtout d'avoir mis en lumière cette question des associations microbiennes de la tuberculose et d'avoir attiré sur ce sujet l'attention des médecins. Appelé à faire la nécropsie des enfants qui mouraient à l'hôpital de Buda-Pesth, il employa une année à l'étude des associations bactériennes de la tuberculose. Il communiqua ces résultats au premier Congrès pour l'étude de la tuberculose, en 1888. Il a examiné des méningites, otites, pharyngites, ostéomyélites, abcès froids, tuberculoses pulmonaires et intestinales, des lésions tuberculeuses, hémorragiques ou consécutives aux fièvres éruptives. Il est arrivé ainsi à un total de 52 autopsies de tuberculeux, dans lesquelles il a recherché les microbes associés au bacille de Koch. Sur ces 52 cas, le bacille de Koch n'a été trouvé que 10 fois à l'état de purté, 42 fois il était associé à d'autres microorganismes.

Plus tard, à Bucarest, il reprend de nouveau ses recherches, cette fois sur les adultes, et il constate toujours la fréquence de ces associations.

Après M. Babès, M. Solles (de Bordeaux) communique le résultat de ses investigations (Congrès de 1888) qui lui ont fait découvrir dans les poumons de phtisiques deux microbes associés au bacille de Koch.

En 1889, M. Pawlowski publie dans les *Annales de l'Institut Pasteur* un remarquable travail sur les formes mixtes de

la tuberculose des articulations. Dans un nombre assez considérable de cas observés, soit à Paris, soit en Russie, il trouva toujours des bacilles pyogènes associés au bacille de Koch.

MM. Duflocq et Ménétrier publient en 1890, dans les *Archives générales de médecine*, une longue étude portant sur six observations de bronchite capillaire à pneumocoques chez des phtisiques.

Peu de temps après, Mosny, dans sa thèse sur les broncho-pneumonies, produit plusieurs observations dans lesquelles les microorganismes de la broncho-pneumonie étaient associés à ceux de la tuberculose, et dans un ouvrage publié postérieurement il étudie les conditions de ces associations.

A la Société médicale des hôpitaux, M. Netter fait plusieurs savantes communications sur la bactériologie des épanchements liquides qui accompagnent le pneumothorax tuberculeux et sur les microbes contenus dans les épanchements de la pleurésie tuberculeuse.

Les organisateurs du deuxième Congrès pour l'étude de la tuberculose en 1891 jugèrent la question tellement importante que ce fut une des quatre soumises spécialement aux délibérations de l'assemblée. De nombreuses et importantes communications furent faites par MM. Verneuil, Beretta, Babès, Cornil, Leloir, etc...

Depuis, les travaux n'ont fait que se succéder sans interruption, et nous citerons particulièrement ceux de M. Arloing.

Tout récemment encore, des études très importantes ont été publiées par MM. Kiener et Villard, Charrin et Ducamp, et Sacaze.

CHAPITRE II

ASSOCIATIONS MICROBIENNES DANS LES TUBERCULOSES GÉNÉRALISÉES

Un élément symptomatique important de ces tuberculoses est la fièvre. On s'est demandé si cette fièvre, à laquelle succombent les malades, est uniquement due à la généralisation de l'infection bacillaire.

« Sans doute, dit M. Aviragnet, l'infection tuberculeuse généralisée est suffisante à produire de la fièvre et des phénomènes de typhisation ; mais il est probable que, dans un grand nombre de cas, à l'action des toxines tuberculeuses doit s'ajouter celle des microbes qui se développent en même temps que les bacilles de Koch et à la faveur de l'infection produite par ces bacilles. »

En pratiquant les autopsies des enfants à l'hôpital de Buda-Pesth, M. Babès a observé plusieurs cas de tuberculose généralisée, réalisant cette association avec le bacille de Koch de divers autres microbes.

Dans un cas, il s'agissait d'une exulcération étendue des muqueuses pharyngienne et nasale. Le pus renfermait une grande quantité de bacilles de la tuberculose, en même temps qu'une masse de *streptococci*. Il existait aussi une tuberculose caséuse assez compacte des poumons, des ganglions du cou et du médiastin, des ulcères tuberculeux des intestins et

une tuberculisation de la rate et du foie. Les cultures de la muqueuse pharyngienne, celles de la rate et des poumons, donnèrent le *streptococcus* du pus, tandis qu'un cobaye inoculé avec la substance caséuse des poumons gagnait la tuberculose. Il existait donc une association entre le bacille de Koch et le *streptococcus pyogenes*.

Dans un cas de métrite et de salpingite tuberculeuses accompagnées de granulations tuberculeuses de la plèvre, du péritoine, des poumons et des méninges, il y avait deux grandes collections purulentes intra-péritonéales dans les régions iliaques autour de l'extrémité libre des trompes tuberculeuses. Ce cas offrait les associations bactériennes suivantes : dans les méninges, il existait en grandes masses auprès du bacille de Koch un grand microbe rond, qui n'était pathogène ni pour la souris, ni pour le lapin ; le sang du cœur, les poumons, les abcès péritonéaux, renfermaient le *staphylococcus aureus* ; enfin, le pöumon, les reins, les abcès et la partie caséuse de la muqueuse utérine contenaient des bacilles saprogènes ou bâtonnets très courts, presque ovoïdes.

M. Babès a, en outre, observé des cas où la tuberculose aiguë est elle-même la complication d'une autre maladie, du diabète, de la pellagre, de la lèpre, et il a pu se convaincre que les foyers tuberculeux renferment des masses énormes de bacilles de la tuberculose, en même temps que les organes tuberculeux et non tuberculeux renferment aussi d'autres microbes : *streptococcus* du pus, etc.

Dans ces différents cas il y avait donc en même temps que le bacille de Koch des microbes pyogènes, et nous pouvons nous expliquer assez facilement leur introduction dans l'organisme, si nous songeons qu'ils existent normalement dans un grand nombre de cavités naturelles et qu'ils peuvent aussi être contenus dans l'air que nous respirons.

Nous verrons dans la suite de cette étude que, le plus sou-

vent, les microbes associés proviennent de la bouche ou des voies respiratoires. En libre communication avec les poussières du dehors, servant de passage à des liquides plus ou moins riches en micro-parasites, et où des parcelles alimentaires retenues parfois dans des anfractuosités spéciales, peuvent subir des fermentations variées, la bouche constitue une sorte d'écluve naturelle, où nombre de microbes, ubiquitaires, pathogènes ou non, trouvent un milieu propice, soit à un développement actif, mais tout extérieur, grâce à l'intégrité des parois de la cavité, soit tout au moins à une vie latente très voisine de cette activité. Particulièrement, la présence du streptocoque et du staphylocoque pyogènes y a été reconnue expérimentalement par un grand nombre d'auteurs ; nous ne ferons que rappeler le nom de M. Vignal. Qu'une circonstance favorable, qu'une voie d'entrée se produise, et ces microbes, qui n'étaient pas pathogènes, ou pouvaient être considérés comme non pathogènes pénétreront dans l'organisme, s'y multiplieront et y causeront peut-être diverses lésions.

Or, dans les cas cités par M. Babès, nous pouvons retrouver ces voies d'entrée. Dans le premier cas en effet il existait une tuberculose des muqueuses pharyngienne et nasale, et cette lésion, d'après les observations de M. Babès, amène souvent une mortification diphtéroïde ou gangréneuse de ces muqueuses ; il est par suite facile aux microbes de la bouche et du pharynx de s'introduire dans l'organisme.

Dans le second cas la tuberculose n'avait respecté aucune partie de l'organisme, tout avait été envahi par le bacille de Koch. Aussi de nombreuses voies étaient-elles ouvertes aux microbes pyogènes. Non seulement ils ont pu pénétrer par les ulcérations des bronches, mais encore par les organes génitaux et même par l'intestin, dont ils sont aussi des hôtes habituels.

Dans les observations où la tuberculose s'est elle-même

développée grâce à un diabète, à une pellagre, à une lèpre préexistantes, tous les germes qui existent dans l'air à la surface du corps, dans les cavités naturelles, pouvaient facilement pénétrer par toutes les muqueuses, et l'état de cachexie, de dépérissement, dans lequel devaient se trouver ces malades, assaillis à la fois par deux graves affections, avait préparé à ces microbes un terrain des plus favorables pour leur développement.

Dans un organisme sain, en effet, ces germes peuvent pénétrer sans causer de ravages, puisqu'ils peuvent être détruits tout aussitôt par la phagocytose, ou qu'un état bactéricide naturel peut empêcher leur multiplication; mais, nous le verrons plus tard, la tuberculose favorise plutôt cette multiplication.

Nous n'avons pas besoin d'insister beaucoup sur l'influence funeste que produira sur l'organisme la suppuration produite par ces nouveaux germes; le tableau symptomatique ne sera pas sans doute modifié, mais l'organisme, déjà débilité par la tuberculose, aura encore à faire les frais de cette suppuration, et l'on comprend qu'il ne pourra guère résister à l'assaut de deux ennemis à la fois.

Il se pourrait aussi que la présence des staphylocoques ou des streptocoques aidât à la dissémination des bacilles de la tuberculose, et à la généralisation de la maladie. La théorie que M. Babès a émise sur la production de la méningite, et que nous reproduisons plus loin, nous semble trouver ici son application. Les microbes pyogènes pénètrent en effet par les lymphatiques dans les ganglions où existaient déjà des bacilles tuberculeux, qui avaient produit une induration défavorable à leur progression. L'arrivée des pyogènes amène un ramollissement de ces ganglions, et les matériaux de suppuration, où se trouvent en même temps les bacilles de Koch, peuvent alors pénétrer facilement dans les lymphatiques,

où ils se mélangent au liquide contenu dans ces vaisseaux et se répandent ainsi dans tout l'organisme.

Dans une note présentée à la Société de biologie, le 7 janvier 1893, MM. Kiener et Villard communiquent l'observation d'un cas de tuberculose généralisée et de fièvre typhoïde combinées.

A l'autopsie d'un malade qui avait présenté des symptômes cliniques variés et sur le compte duquel le diagnostic avait été hésitant, ils trouvèrent, dans tout le poumon droit et surtout au sommet, de fines granulations tuberculeuses, entourées de pneumonie catarrhale; à la base il existait une adhérence avec le diaphragme, produite par une néo-membrane infiltrée de granulations. Un autre foyer tuberculeux occupait le bord inférieur du grand épiploon, qui était épaissi et adhérent aux anses intestinales dans la fosse iliaque droite. Sur les anses intestinales on voyait, çà et là, des agglomérations de nodules tuberculeux, dont quelques-uns correspondaient manifestement au siège des plaques de Peyer. Enfin il existait dans l'encéphale un petit bourrelet de pie-mère tuberculeuse.

« Lorsqu'on ouvrit l'intestin, on découvrit d'importantes lésions dont le caractère parut incertain. Les plaques de Peyer étaient telles qu'on les observe dans la fièvre typhoïde à la fin du troisième septenaire. Dans les larges ulcères qui occupaient les derniers tiers de l'intestin grêle, à partir de la valvule iléo-cœcale, et dont les uns étaient en partie dégénérés, on ne put découvrir aucun vestige de granulations tuberculeuses. Plus haut, les plaques de Peyer se présentaient à l'état d'induration, et on put distinguer çà et là de petits groupes de granulations tuberculeuses, soit au niveau de ces plaques, soit en dehors d'elles. Les ganglions du mésentère étaient gros comme de petits haricots, mous, sans tubercules apparents. La rate était telle qu'on la trouve dans la fièvre typhoïde, mais sans granulations tuberculeuses manifestes. »

Pour éclairer les doutes qu'avait fait naître en eux, au sujet de leur nature, l'aspect des lésions constatées, les auteurs songèrent à rechercher l'existence du bacille typhique dans la rate. Les caractères des cultures qu'ils obtinrent, et les caractères morphologiques du microbe qui les produisait, leur démontrèrent effectivement l'existence dans cet organe du bacille d'Eberth. Donc, le sujet avait présenté une fièvre typhoïde et, d'autre part, « les lésions trouvées à l'autopsie ne laissent aucun doute sur la coexistence d'une tuberculose aiguë. »

Il est difficile de savoir si les deux microbes ont pénétré simultanément dans l'organisme ; peut-être le bacille d'Eberth a-t-il pu s'introduire par la muqueuse intestinale grâce à quelques lésions tuberculeuses antérieures, mais les deux maladies infectieuses ont évolué simultanément, et les lésions de l'une et de l'autre se sont juxtaposées. Elles se sont prêtées un mutuel appui, et « l'évolution dothiésentérique semble particulièrement avoir appelé sur la muqueuse intestinale et sur le feuillet péritonéal de l'intestin la fixation de colonies tuberculeuses. »

Nous n'insisterons pas sur l'influence que le fait de cette association a eu au point de vue de la terminaison de la maladie. On comprend facilement que l'action combinée de deux microbes dont la virulence est si considérable ne peut avoir que de funestes résultats. Le malade aurait pu guérir d'une fièvre typhoïde évoluant seule, peut-être sa tuberculose sans la dothiésentérie surajoutée serait-elle passée à l'état chronique, mais il ne pouvait que succomber sous le coup des deux maladies évoluant à la fois. On peut donc dire que l'association des deux microbes a été la cause de la mort, comme du reste dans les cas précédents, puisque c'est à cette association qu'était due, probablement, la généralisation de la tuberculose. Et, dans la suite de notre étude, nous verrons

souvent que ces associations ont une influence des plus funestes sur la marche des maladies, et que la terminaison fatale doit leur être ordinairement attribuée dans les cas que nous rapporterons.

M. Aviragnet indique dans sa thèse avoir également observé un cas d'association entre la tuberculose et la dothiéntérie dans le service de M. Jules Simon, et il cite en outre une observation publiée par Giroudeau dans la *Revue de médecine* de 1884, mais il manque à ces faits, pour être réellement probants, l'examen bactériologique des lésions.

CHAPITRE III

ASSOCIATIONS MICROBIENNES

DANS LES

AFFECTIONS TUBERCULEUSES DU POUMON

La tuberculose pulmonaire étant la manifestation la plus fréquemment observée de l'infection tuberculeuse, il est tout naturel que les recherches des microbiologistes se soient portées plus spécialement de ce côté. Et, en effet, nous verrons que le nombre des observations d'associations microbiennes dans les affections tuberculeuses du poumon, qui ont été publiées, est considérable et qu'il a été fait sur ce sujet d'importants travaux.

Dans l'aperçu historique du commencement de notre étude, nous avons déjà dit que Koch avait signalé l'existence de la bactérie du pus bleu et du tétragènes dans les cavernes pulmonaires à côté du bacille spécifique.

Les cas observés par M. Babès, et communiqués au premier Congrès de la tuberculose, sont très nombreux et nous allons les rapporter sommairement.

L'inoculation du contenu des cavernes et des parties tuberculeuses du poumon lui donna une fois sur agar-agar et sur gélatine des cultures de cocci tétraédriques pathogènes analogues au micrococcus tetragenus.

Dans une autopsie où il existait des tubercules miliaires, en même temps que des îlots suppurés à leur centre, il trouva, à côté des bacilles de la tuberculose, de petits amas de microbes un peu oblongs.

Il rencontra le streptococcus pyogenes, le microbe lancéolé capsulé et d'autres bacilles dans un fait de tuberculose des ganglions cervicaux et bronchiques avec cirrhose tuberculeuse du lobe moyen droit et perforation d'un ganglion caséeux dans une bronche, avec hémorragie.

Dans quatre observations d'amygdalite, de pharyngite, de trachéite ou de bronchite ichoreuse, les bacilles de la tuberculose étaient associés au streptococcus pyogenes.

Un enfant présentant des cavernes pulmonaires, de l'arthrite et une ostéo-périostite, fut atteint de diphtérie du pharynx à tendance gangréneuse. L'ostéo-myélite devint gangréneuse. L'enfant mourut de septicémie; on trouva à l'autopsie une grande caverne gangréneuse dans le poumon droit. Dans les parties atteintes de gangrène, de même que dans les organes internes, on constata par la culture la présence d'un bacille saprogène et du streptococcus du pus. La caverne gangréneuse renfermait, en outre, une masse de bacilles de la tuberculose.

Il résulte également des observations de M. Babès que les pneumonies lobaires et lobulaires montrent, associés au bacille de Koch, des microbes capables de déterminer par eux-mêmes ces inflammations, par exemple le microbe lancéolé capsulé, celui de Friedländer, un autre microbe capsulé : le *staphylococcus aureus*.

A Bucarest, il a observé que la pneumonie tuberculeuse renferme ordinairement le microbe lancéolé de Pasteur.

A l'autopsie d'un adulte mort de tuberculose pulmonaire compliquée de pneumonie croupale lobaire et d'une péritonite tuberculeuse, on trouva de grandes masses de bacilles de la

tuberculose dans le contenu des alvéoles, à côté d'un microbe capsulé, dont le pouvoir pathogène fut vérifié par l'expérience.

Dans un cas de tuberculose pulmonaire accompagnée de bronchite putride, de gangrène d'une caverne, d'ulcère hémorragique des intestins et d'hémorragies multiples, on trouva à la surface de l'intestin et dans le contenu de la caverne, à côté du bacille de Koch, une masse de bacilles courts, un peu courbés, un peu amincis aux extrémités, souvent en diplo-bactéries, dont la virulence put être reconnue expérimentalement après culture.

Dans un cas de bronchite ichoreuse tuberculeuse, il y avait une hyperplasie considérable et une suppuration de ganglions bronchiques tuberculeux, un phlegmon de la muqueuse buccale et un œdème du poumon gauche. Les produits morbides renfermaient le staphylococcus aureus, le streptococcus du pus et un bacille saprogène. Des bacilles de la tuberculose existaient aussi dans les ganglions et dans les bronches.

Dans un fait de tuberculose suppurée des ganglions, avec pleurésie aiguë hémorragique, bronchite chronique, dysenterie aiguë et subaiguë, anémie et purpura, les produits inflammatoires et hémorragiques des ganglions du poumon et de la plèvre montrèrent, à côté du bacille de la tuberculose, des bacilles courts, fins, ou des diplo-bactéries du même aspect, qui, inoculés au lapin, le tuaient en quelques jours avec les symptômes d'une septicémie hémorragique.

Enfin, dans une pneumonie caséuse, accompagnée de pleurite et de péricardite tuberculeuse, il y avait, à côté du bacille de la tuberculose, le bacille capsulé lancéolé qui tue le lapin et le streptocoque du pus.

Ainsi donc, M. Babès a ordinairement trouvé associés au bacille de Koch des microbes divers. Ce serait bien difficile de croire que ces microbes n'ont eu aucune action dans la

marche de la maladie, et, bien que leur participation à la production des lésions ne puisse être exactement délimitée, il semble évident que certaines d'entre elles tout au moins peuvent être mises sur leur compte.

Dans la plupart de ces cas, on a constaté de la suppuration. Or, bien que M. Hallopeau ait affirmé, avec raison d'ailleurs, la propriété pyogène du bacille de Koch dans certaines circonstances, nous savons que le plus souvent ce bacille ne fait pas de pus et cette suppuration doit avoir été produite surtout par les streptocoques et les staphylocoques qui ont été découverts dans presque toutes les cavernes.

Il en est de même des lésions gangréneuses que présentaient plusieurs sujets. Les bacilles saprogènes, les streptocoques, les staphylocoques dont la présence a été révélée dans les foyers de gangrène, doivent avoir tout au moins participé pour une grande part à leur production.

De même encore, c'est au microbe lancéolé capsulé, au bacille de Friedländer, que doivent être sans nul doute attribuées les lésions pneumoniques qui ont été souvent constatées.

Enfin, M. Babès a isolé des cavernes un grand nombre de bactéries qui n'ont pu être classées dans la série des microorganismes connus, mais l'expérimentation lui a fait reconnaître que la plupart étaient douées d'une grande virulence.

Par conséquent, dans tous les cas ils ont au moins contribué à aggraver la tuberculose antérieure, et, si la terminaison mortelle de la maladie n'a pas toujours été leur œuvre exclusive, ils y ont contribué d'une façon manifeste, en aidant le bacille de Koch à détruire les barrières que l'organisme opposait à sa marche et en favorisant ainsi sa virulence.

Après M. Babès, M. Solles (de Bordeaux) fit une communication à ce même premier Congrès de la tuberculose, « sur l'existence d'un organisme que présente le poumon tuberculeux de l'homme et qui n'est pas le bacille de Koch », com-

munication que nous ne saurions nous dispenser de citer textuellement :

« Cet organisme se démontre par l'inoculation aux lapins de la matière tuberculeuse du poumon humain ; ces animaux ainsi inoculés meurent après un temps qui varie de quatre mois à un an, d'une maladie très distincte de la tuberculose par ses lésions constantes et caractéristiques, et son micro-organisme spécial, par la culture du sang de ces lapins, qui donne toujours le même organisme, par l'inoculation de cette même culture aux cobayes et aux lapins, qui exerce sur eux une influence pathologique.

» On le démontre chez les phthisiques par la présence dans le crachat et le sang de ces mêmes organismes. Dans les crachats la démonstration en est directement facile ; dans le sang elle est plus difficile, en raison de la coagulation de la fibrine ; mais la culture de ce sang, sur divers milieux, met son existence hors de doute.

» Cet organisme, pris jusqu'ici pour une bactérie banale, n'est pas le *bacillus tuberculosus* de Koch et n'obéit pas, comme lui et le bacille de la lèpre, à la réaction d'Ehrlich.

» Si on veut le comparer à un autre microorganisme, c'est avec le microbe de l'érysipèle qu'il pourrait être mis en parallèle.

» En somme, l'infection dont j'ai énoncé les caractères est une véritable septicémie associée à la tuberculose. »

Nous ne pouvons rien dire de l'action de ce microbe, attendu qu'il n'est pas suffisamment connu, mais nous ferons remarquer qu'il est doué d'une virulence assez grande et que, par suite, cette action ne doit pas être nulle dans les cas où il a été découvert.

M. Solles dit aussi avoir trouvé, dans un poumon tuberculeux, un bacille ressemblant assez au bacille de Koch, mais en différant beaucoup par ses réactions.

Ce bacille était d'une extrême virulence; nous ne retiendrons pas ce fait, comme constituant une association microbienne, — la présence du bacille de Koch n'est pas spécifiée, — et par suite on ne peut affirmer qu'il ne s'agissait pas d'une pseudo-tuberculose.

MM. Duflocq et Ménérier ont fait très justement remarquer que, dans le poumon tuberculeux, les cavernes ulcérées sont autant de plaies internes dont le contenu est incessamment exposé à des contaminations multiples. De fait, l'examen bactériologique leur a montré la multiplicité des germes infectieux, et ils ne doutent pas que ces microbes ne jouent leur rôle dans l'évolution de la phtisie pulmonaire.

Au deuxième Congrès pour l'étude de la tuberculose, en 1891, M. Babès a de nouveau insisté sur la fréquence inattendue avec laquelle se produisent chez l'enfant les associations au bacille de Koch de microbes divers. Il ajoute que chez l'adulte, dans tous les cas de tuberculose pulmonaire qu'il a examinés, il a trouvé le bacille de Koch associé au staphylocoque et au streptocoque.

Dans les cavernes, il a vu les mêmes éléments, auxquels s'ajoutait un bacille saprogène, et, dans d'autres cas, un bacille lancéolé.

Un hygiéniste allemand, M. Kitasato, a examiné les crachats du matin de tuberculeux. Il y a trouvé, outre les bacilles de tuberculose, d'autres microbes qui s'y rencontrent d'une façon si constante et en si grand nombre, qu'ils doivent, dit-il, jouer un rôle dans la production de certains phénomènes morbides chez les phtisiques. Ce sont surtout deux variétés de streptocoques et trois espèces différentes de microcoques.

Il arrive quelquefois que des cavernes tuberculeuses s'ouvrent à l'extérieur par des fistules cutanées.

M. Tschistowitsch eut l'occasion d'observer un cas de ce genre sur un homme de trente-sept ans. Ce malade tubercu-

leux présenta, dans la région sous-claviculaire gauche, une tumeur inflammatoire, fluctuante, qui ne tarda pas à s'ouvrir spontanément, donnant issue à du pus. Grâce à la fistule, M. Tschistowitsch put examiner, durant la vie, le contenu de la caverne. A côté du bacille tuberculeux, il y trouva le staphylocoque doré, et trois espèces nouvelles :

1° Le *coque blanc non liquéfiant*, très semblable aux staphylocoques ;

2° Le *bacille agile*, bâtonnet grêle, très mobile ;

3° Le *bacille fongoïde*, bâtonnet assez épais, à extrémités arrondies, ressemblant à des coques ovales ou peu allongés.

De ces trois microbes, le premier, injecté au lapin, ne parut pas pathogène, tandis que les deux autres étaient doués d'une virulence modérée.

Des expériences entreprises en vue de connaître s'il résulterait de leur association des accidents plus graves, M. Tschistowitsch conclut que l'injection d'un mélange de cultures du bacille agile et du bacille fongoïde tuent rapidement les animaux qui servent aux inoculations. Il a pu même observer que le bacille fongoïde domine dans ce cas la scène morbide : l'examen du sang montre alors la présence du bacille fongoïde en grande quantité ; le bacille agile ne s'y rencontrant plus, il semble que l'inoculation de ce bacille agile ait favorisé l'évolution du bacille fongoïde.

Cette association étant réalisée dans le pus de la fistule chez le malade observé, on comprend quelle était l'importance de ces agents dans l'évolution de la maladie, et l'on peut se rendre compte qu'ils doivent apporter un concours actif au bacille de Koch.

Les cas où la broncho-pneumonie produite par le pneumocoque de Fränkel, ou les autres bacilles pneumonigènes se rencontrant chez les phthisiques, ont été longuement étudiés par MM. Duflocq et Ménétrier, et par Mosny.

MM. Duflocq et Ménétrier donnent l'histoire de cinq malades chez lesquels la tuberculose avait présenté une allure insolite, une aggravation imprévue, qui suggéra l'idée d'une infection nouvelle; chez tous, l'examen des crachats pendant la vie, des sécrétions bronchiques après la mort, leur fit constater la présence du pneumocoque.

Nous résumerons les considérations d'ordre clinique que développent les auteurs. Il est intéressant de savoir que plusieurs ordres de faits peuvent être observés.

Tantôt les signes de l'infection secondaire sont tellement accusés qu'ils prennent tout de suite le premier plan; le malade n'est plus un tuberculeux, c'est un pneumonique, et cela par son état général plus que par les signes sthétoscopiques locaux.

Tantôt la tuberculose est facilement reconnue, mais l'état général s'aggrave assez rapidement pour que l'on pense à une infection nouvelle et surajoutée.

Dans une autre série de faits, rien n'attire l'attention: absence complète de phénomènes réactionnels, tout est insidieux; les malades meurent rapidement en quelques jours, sans que rien, dans l'examen des organes avant et après la mort, puisse rendre compte de cette terminaison fatale.

Le malade qui fait l'objet de la première observation (1) présenta le facies, l'état général et tous les signes de la pneumonie, y compris la présence des pneumocoques dans les crachats qui gardèrent jusqu'à la fin l'aspect muco-purulent.

Il y avait bien quelques antécédents personnels, mais ils étaient de si peu d'importance qu'ils n'avaient pas fait songer à la possibilité d'une autre lésion.

Et cependant, à l'autopsie, cet homme présentait, au sommet gauche, des lésions tuberculeuses avec cavernes; chez

(1) Observation I du Mémoire de MM. Duflocq et Ménétrier.

lui, la tuberculose avait évolué silencieusement sans réaction générale, sans trouble de la nutrition, détruisant sourdement le sommet du poumon. La lésion récente, cause des accidents aigus terminaux, était une bronchite capillaire à pneumocoques.

Pendant la vie, certes, l'état général et local, joint aux recherches dans les crachats, permettait d'affirmer la pneumonie, mais l'examen des poumons après la mort eût démenti ce diagnostic, si l'étude bactériologique du pus bronchique n'était venue démontrer par la présence de pneumocoques la cause même de l'infection.

Le second malade observé (1) par MM. Duflocq et Ménétrier présentait la forme galopante de la tuberculose. L'ensemble clinique avait tout de même fait soupçonner une infection surajoutée. Et, de fait, la présence du pneumocoque fut constatée dans les crachats.

A l'autopsie, lésions de tuberculose, bronchite capillaire à pneumocoques, thrombose des sinus cérébraux. Ici, l'association microbienne était complexe, car outre le bacille de Koch, cause des lésions tuberculeuses, on trouvait dans les sécrétions bronchiques le streptocoque associé au microbe de Fränkel; ces deux parasites se rencontraient également dans les sécrétions nasales, et le streptocoque existait seul dans les caillots de la thrombose des sinus cérébraux.

Dans les cas suivants, rien ne permet de prévoir l'infection nouvelle et rien n'incite aux recherches bactériologiques nécessaires. Il s'agit de simples tuberculeux, le plus souvent sans fièvre. On constate les signes d'une infiltration des sommets à la phase de ramollissement ou au cours de la troisième période de la tuberculose; l'état général, les fonctions des différents appareils, sont tels qu'on a l'habitude de les voir dans

(1) Observation II du Mémoire de MM. Duflocq et Ménétrier.

le cours de la phthisie chronique. Les antécédents du malade, la constatation des désordres pulmonaires au moment de l'entrée à l'hôpital sont d'un ordre essentiellement banal.

Cependant, l'un d'eux (1) succombe après une semaine de séjour, et alors qu'il n'avait interrompu son travail que huit jours avant l'entrée. Le second meurt quinze jours après son entrée, et après avoir présenté seulement les signes d'une phthisie encore peu avancée (2). L'observation du dernier (3) semble calquée sur celle des deux précédents.

A l'autopsie de ces trois malades, outre des lésions tuberculeuses à la troisième période, on trouvait le pneumocoque dans le muco-pus des bronchioles enflammées.

Au moment de leur séjour dans les salles, rien n'avait attiré l'attention des auteurs sur ces malades. L'autopsie seule, en montrant avec les lésions tuberculeuses une bronchite purulente capillaire à pneumocoques, a rendu compte de cette évolution insolite.

« Il semble donc que chez les tuberculeux l'infection secondaire à pneumocoques puisse survenir insidieusement, et par le développement des germes infectieux amener rapidement une terminaison mortelle, que rien ne permet de prévoir en dehors de l'examen systématique des crachats. Cependant l'état général, l'amaigrissement rapide, la perte des forces, la teinte grisâtre de la peau, la rougeur des pommettes, la sécheresse de la langue, forment par leur réunion un ensemble clinique qui paraît appartenir à l'infection surajoutée ; de tels signes commandent la recherche du pneumocoque. »

Dans les cas où ces symptômes font défaut, on doit attacher une grande importance à la bronchite disséminée. Elle crée le milieu de culture favorable au développement du pneu-

(1) Observation IV du Mémoire de MM. Duflocq et Ménétrier.

(2) Observation V du Mémoire — — —

(3) Observation VI du Mémoire. — — —

mocoque, et, chaque fois qu'on la constate, l'examen bactériologique s'impose. La bronchite simple des tuberculeux et la bronchite à pneumocoques ont un pronostic absolument différent : la première est un épiphénomène passager et sans conséquence, la seconde peut entraîner rapidement un dénouement fatal. La recherche du microbe de Fränkel est le seul élément certain d'un diagnostic dont on comprend l'importance.

L'étude des trois derniers cas permet rétrospectivement d'interpréter bien des observations où on voit une terminaison fatale se montrer inopinément chez des tuberculeux qui semblaient, de par l'évolution de leurs lésions pulmonaires, avoir encore de longs mois de vie devant eux.

Les lésions anatomiques étaient fort semblables dans tous les cas : dans tous, en effet, il s'agissait d'une tuberculose chronique parvenue à la phase d'ulcération. Mais, en outre, contrairement à ce qu'il est habituel de rencontrer chez les phtisiques, il existait dans ces cas un exsudat muco-purulent qui remplissait les bronches des parties non tuberculeuses.

Chez les cinq malades, les auteurs ont constaté la présence du pneumocoque, soit pendant la vie, dans les crachats, soit après la mort, en le recherchant dans le muco-pus des bronches enflammées, et ils ont caractérisé le parasite, non seulement par l'examen microscopique, mais encore par les cultures dans tous les cas, et deux fois, en outre, par l'inoculation à la souris

Dans les crachats, le pneumocoque se trouvait dans les parties purulentes mêlé aux bacilles de la tuberculose ; ces crachats étaient, du reste, pour l'aspect, absolument semblables à ceux des phtisiques ordinaires, et l'on n'eût pu tirer aucune indication de leurs caractères extérieurs.

Pour le poumon, c'est dans le muco-pus des bronches que

le pneumocoque est recherché et trouvé ; là, non plus, la sécrétion pathologique ne présentait pas un aspect pouvant permettre un rapprochement avec les exsudats habituellement déterminés par l'action pathogène du pneumocoque. Parfois aussi, les auteurs l'ont retrouvé dans le liquide de quelques cavernes, mais en beaucoup moindre abondance que dans les bronches. Sur les coupes du poumon, colorées et traitées par la méthode de Gram, on reconnaissait facilement les diplocoques pneumoniques dans l'exsudat des cavités bronchiques.

Mais ce ne sont pas là les seuls résultats des recherches bactériologiques faites par MM. Duflocq et Ménétrier. Le bacille de la tuberculose se trouvait naturellement dans les crachats, dans le liquide des cavernes, dans toutes les lésions dûment tuberculeuses.

Dans la plupart des cas, les cultures faites par ensemencement sur agar de parcelles de pus bronchique fournirent des colonies de staphylocoques, soit le staphylocoque blanc seul, soit associé au staphylocoque jaune. « Ce sont là, du reste, des parasites qui se retrouvent dans presque toutes les lésions suppuratives du poumon. »

Dans deux cas, au pneumocoque était associé le streptocoque pyogène ; dans l'un d'eux (1) ces deux parasites se rencontraient dans les fosses nasales, et le streptocoque paraissait manifestement la cause d'une thrombose des sinus crâniens survenue concomitamment.

Enfin, on trouva une fois, en même temps que le pneumocoque, le pneumo-bacille de Friedländer, celui-ci, du reste, en beaucoup moindre abondance.

« Nous passerons sous silence, disent les auteurs, un certain nombre d'autres microbes que nous avons rencontrés et dont la valeur pathogène ne nous est pas connue. »

(1) Observation II du Mémoire de MM. Duflocq et Ménétrier.

M. Hutinel a relaté aussi l'existence simultanée, dans le poumon de l'enfant malade, du bacille de Koch et des bacilles de la broncho-pneumonie.

Dans une leçon clinique, il dit qu'on ne doit pas s'étonner de la difficulté que présente le diagnostic des tuberculoses miliaires consécutives à une rougeole ou survenues dans le cours d'une coqueluche, à cause de la ressemblance des lésions avec celles de la broncho-pneumonie simple. « En effet, dans les poumons il n'y a pas que des lésions dues aux bacilles de Koch, il y a toujours des associations microbiennes diverses, et l'on retrouve, en même temps que les bacilles de Koch, la plupart des bactéries qui occasionnent les broncho-pneumonies simples. »

Au Congrès de la tuberculose, en 1891, le même auteur dit avoir constaté plusieurs fois l'association du bacille de Koch et du streptocoque, et aussi du pneumocoque. Dans la broncho-pneumonie tuberculeuse, dite caséuse, les deux bacilles évoluent ensemble. Pour lui, le bacille de la tuberculose est incapable de transformer le poumon en un bloc d'hépatisation ; c'est là l'œuvre du streptocoque ou de tout autre microbe.

Dans sa thèse, M. Aviragnet ayant remarqué dans le poumon caséifié la présence, en même temps que du bacille de la tuberculose, d'autres bacilles (streptocoques, pneumocoques, staphylocoques), ajoute que pour lui aussi c'est de ces microbes que semble dépendre l'hépatisation, et il trouve la confirmation de son opinion dans la similitude des lésions de la broncho-pneumonie caséuse avec les altérations des broncho-pneumonies aiguës à streptocoques.

Dans quatre observations avec autopsie, de broncho-pneumonies précédées non seulement d'une éruption nettement caractérisée de rougeole, mais encore de tuberculose, soit limitée aux poumons, soit généralisée sous forme de tuberculose miliaire, soit disséminée avec accidents imputables à la

tuberculose, comme le mal de Pott, M. Mosny a retrouvé les microorganismes ordinaires de la broncho-pneumonie associés au bacille de Koch : une fois le streptocoque à l'état de pureté (1); une fois le streptocoque et le pneumocoque encapsulé (2); une fois le streptocoque et le pneumo-bacille de Friedländer (3).

L'autopsie révéla dans un cas (4), au sommet du poumon gauche, une petite cavernule cloisonnée du volume d'une noisette à parois lisses; au hile de ce poumon se trouvait un ganglion caséux gros comme un pois. Les lésions de la broncho-pneumonie étaient disséminées dans les deux poumons. L'examen bactériologique des produits contenus dans les bronches révéla la présence de coccus arrondis, isolés ou en chaînettes, analogues au streptocoque. Le bacille de Koch ne put être démontré dans cet exsudat, mais sa présence antérieurement constatée dans les crachats, et la nature des lésions du sommet des ganglions, ne laissaient aucun doute sur la réalité de l'existence de la tuberculose.

Dans un autre cas (5), on trouva à l'autopsie une infiltration tuberculeuse et des nodules tuberculeux péribronchiques dans les deux poumons, qui présentaient encore des lésions disséminées de broncho-pneumonie.

A l'examen bactériologique, on découvrit des pneumocoques, des streptocoques et des bacilles tuberculeux, seulement au niveau des foyers de pneumonie caséuse.

A l'autopsie d'un troisième sujet (6) qui avait présenté une rougeole compliquée de diphtérie, une infiltration tubercu-

(1) Observation II de la thèse de Mosny.

(2) Observation III.

(3) Observation VIII.

(4) Observation II.

(5) Observation III.

(6) Observation VIII.

leuse avait envahi le sommet droit, et dans les autres parties du poumon on voyait les lésions de la broncho-pneumonie; ces lésions et les lésions tuberculeuses étaient superposées en certains points.

L'examen bactériologique fit reconnaître la présence du bacille de Koch et des pneumocoques de Fränkel et de Friedländer.

Enfin un dernier malade (1) avait eu un érysipèle pendant son séjour à l'hôpital.

L'autopsie fit découvrir dans le poumon gauche des masses tuberculeuses, ramollies, caséeuses; dans le poumon droit, des foyers disséminés de broncho-pneumonie.

A l'examen bactériologique, on trouva des bacilles de Koch et des streptocoques.

De ces observations et des études particulières de l'auteur, qu'il a rapportées soit dans sa thèse, soit dans son livre sur la broncho-pneumonie, il ressort que cette affection et la tuberculose existent souvent; mais « la broncho-pneumonie joue plutôt le rôle d'infection secondaire et semble compliquer la tuberculose beaucoup plus souvent qu'elle ne la précède. » Ce qu'il y a de particulièrement intéressant dans ces divers cas, c'est que les deux infections se sont produites dans un même organe, et pourtant il est possible de rapporter à chacune d'elles la part qui lui revient dans les lésions anatomiques. D'ailleurs, au sein de ces lésions, l'examen bactériologique a permis de déceler la présence des microbes différents qui les ont déterminées. Dans une observation même nous voyons que les deux poumons présentent, l'un les lésions de la tuberculose, l'autre celles de la broncho-pneumonie.

La période de leur évolution, à laquelle les tubercules pulmonaires étaient arrivés dans plusieurs cas, indique suffisam-

(1) Observation XVII de la thèse de Mosny.

ment qu'ils n'ont pas été la cause de la mort, et que par suite on doit la mettre sur le compte du microbe associé.

Il est à remarquer également que dans une observation où l'autopsie a révélé la présence du streptocoque dans les altérations des bronches et des alvéoles, le malade avait présenté un érysipèle peu de temps avant sa mort.

Tout récemment, MM. Charrin et Ducamp ont eu l'occasion d'observer un fait d'une extrême rareté : des abcès pulmonaires rattachés entre eux et associés à la tuberculose.

Il s'agit d'un malade entré dans le service de M. le professeur Bouchard, à l'hôpital de la Charité, et qui, dans le cours d'une tuberculose pulmonaire certifiée par la présence de nombreux bacilles dans l'expectoration et évoluant à un moment d'une façon rapide, fut pris d'accidents aigus : fièvre de 40 degrés, dyspnée très considérable, points de côté multiples, albuminerie, cyanose. Il mourut deux jours après le début de ces accidents aigus.

L'examen physique avait fait supposer qu'un nouvel élément s'était surajouté à la tuberculose, et l'autopsie vint confirmer cette opinion. Aux deux sommets on trouva des cavernes entourées de nombreuses granulations. Dans le reste du poumon on voyait des collections purulentes de volume variable, ne communiquant ni avec les bronches, ni avec la plèvre, mais reliées entre elles par de nombreuses fusées purulentes, nettement péribronchiques, et en quelques points périvasculaires. On comptait neuf de ces foyers purulents dans le poumon droit, et cinq dans le poumon gauche ; ils étaient remplis d'un pus franc, liquide, et constituaient de véritables abcès phlegmoneux. Il n'existait pas de suppuration dans les autres viscères.

Dans le liquide purulent des abcès, il n'y avait pas de bacilles de Koch, mais on y trouvait un streptocoque et un bacille. Le streptocoque avait tous les caractères du streptocoque pyogène, et le bacille était le *bacterium coli* commune.

Les différentes lésions pulmonaires suppurées observées par les auteurs devaient être à peu près contemporaines ; elles ne s'étaient pas formées successivement. Le simple aspect faisait penser à l'infection purulente, mais le mal était circonscrit aux viscères respiratoires, attendu qu'on ne trouvait rien ailleurs ; il était primitif dans ces organes.

Les recherches bactériologiques faites par M. Ducamp dans le laboratoire de M. Bouchard démontrèrent que ces abcès pulmonaires n'étaient point l'œuvre du bacille de la tuberculose. Dans leur contenu on ne décelait pas le bacille de Koch ; on y trouvait deux autres microorganismes : le streptocoque associé au coli-bacille ; l'un et l'autre sont pyogènes.

« Il était rationnel d'établir immédiatement un rapport de cause à effet entre le pus et le microbe de Fehleisen ; il était sage aussi de se demander si le second germe, le coli-bacille, n'existait pas dans ces foyers, par suite de l'envahissement cadavérique, ou si, apporté pendant la vie, il ne s'y rencontrait pas à titre de simple saprophyte, ou si encore il n'était pas inversement véritablement pathogène. Il est toujours difficile de préciser l'un ou l'autre de ces points, quand on trouve le bactérium coli uni à un autre parasite. » Cependant un point, le caractère de la culture sur pomme de terre, autorise à supposer que cet agent était réellement générateur des lésions. Par conséquent, les deux microbes avaient pris chacun une part relativement plus ou moins considérable à la formation du pus.

Il faut remarquer surtout dans cette observation l'importance prise par cette suppuration, qui n'était qu'une complication de la tuberculose, ayant causé le décès. Encore une fois l'infection secondaire s'était placée au premier rang.

En parcourant les nombreuses observations qui précèdent, on s'aperçoit que les microorganismes de la deuxième heure,

qui entrent en association avec ceux de la maladie primitive pour la compliquer et en aggraver les conséquences, sont de deux ordres : il y a, en effet, des microbes pyogènes, y compris le coli-bacille, et des microbes pneumonigènes.

Or nous pouvons facilement nous représenter par quelle voie et de quelle manière ces bactéries se sont introduites dans l'organisme.

A l'état normal, l'air qui sort de l'appareil respiratoire, à l'inverse de celui qui y a pénétré, se trouve débarrassé de tout germe (1); il semble que les microbes dont il s'est dépouillé soient retenus dans les voies respiratoires. Et, de fait, le nombre des microbes qui y ont été trouvés confirme cette idée. Pasteur avait signalé la présence d'un microbe pathogène dans la salive, et M. Jaccoud y a trouvé le pneumocoque.

Les recherches de M. Vignal ont compté dans la bouche jusqu'à dix-sept variétés différentes de microorganismes, parmi lesquelles le staphylococcus aureus, des streptocoques, le pneumocoque, le microbe de Pasteur, etc.

Dans un travail sur les microorganismes de la salive, publié en 1887, M. Biondi décrit les caractères de cinq espèces pathogènes trouvées dans la salive de cinquante personnes et ayant amené, soit la mort des animaux, soit au moins des désordres graves, localisés aux environs des points d'inoculation. Au nombre de ces bactéries se trouvent des streptocoques, des staphylocoques et le pneumocoque de Fränkel.

M. Besser a aussi étudié les bactéries des organes respiratoires sains. Dans la sécrétion nasale, il a trouvé très souvent, et en grand nombre, le diplococcus pneumoniæ de Fränkel-Weischelbaum, le staphylococcus pyogenes aureus et le bacillus pneumoniæ de Friedländer. Il rencontra, en outre, quatorze variétés différentes de microorganismes non patho-

(1) Recherches de Tyndall, Strauss et Würtz, Grancher, Charrin, etc.

gènes. Dans l'enduit du larynx, il trouva le streptocoque pyogène, le staphylococcus pyogenes aureus et six variétés différentes de microorganismes non pathogènes, et, dans l'enduit bronchial, le streptocoque pyogène, un coccus semblable au streptocoque, le diplococcus pneumoniae, le staphylococcus pyogenes aureus et d'autres organismes non pathogènes.

M. Netter a trouvé le microbe encapsulé dans le nez et la bouche d'un certain nombre de sujets sains.

Le bacterium coli est aussi, d'après Macaigne, l'hôte habituel des premières voies digestives, et l'on comprend que des circonstances favorables puissent le faire pénétrer dans les voies respiratoires.

Tous ces microbes, en temps normal, vivent dans ces cavités à l'état de saprophytes ; mais, que « les conditions en vertu desquelles un organisme se laisse envahir » viennent à se produire, ils deviendront générateurs de lésions. Ces conditions, nous les constatons dans la tuberculose pulmonaire, qui a considérablement affaibli la résistance du terrain. Si on introduit, du moins Gamaleia l'a soutenu, le pneumocoque dans la trachée d'un animal, ce pneumocoque pourra y rester à l'état latent, si on n'a pas soin de lui ouvrir les portes, d'altérer les éléments anatomiques par le traumatisme. Et même, sans traumatisme, il pourrait suffire d'inoculer la rage à un animal qui détient le pneumocoque dans sa trachée pour permettre aux lésions pulmonaires de se développer. Ainsi, une infection peut, tout aussi bien que le choc, faire apparaître, en changeant le terrain, une autre infection qui sommeillait (1). L'observation nous porte à attribuer la même action à l'infection tuberculeuse, et nous verrons plus tard de quelle façon elle peut se produire.

(1) Le mécanisme des infections bronchiques a été récemment exposé par M. Claine, d'après des observations et des expériences minutieuses (*Semaine médicale*, 14 juin 1893).

De plus, la tuberculose peut directement créer une voie pour l'introduction des germes par les lésions qu'elle produit dans les bronches ou dans les voies respiratoires. Nous avons vu que M. Babès a signalé comme très fréquente l'altération nécropsique des parois bronchiques, et il dit « avoir pu suivre l'invasion dans la profondeur des masses ondulées de streptococci, venus des bronches, entourés d'une large zone de nécrose uniforme du tissu. »

Du reste, l'introduction par les voies aériennes est prouvée par la prédominance constante des lésions dans ces voies.

La propagation par les vaisseaux sanguins, ou par les lymphatiques, si elle est possible quelquefois, doit être exceptionnelle. Car Mosny dit qu'il n'a jamais constaté de microbes ni dans la lumière des vaisseaux ni dans leur paroi, tandis qu'il en a toujours trouvé dans les voies aériennes.

Ainsi donc, le plus souvent, le bacille de Koch provoque lui-même l'envahissement par les autres microbes des organes dans lesquels il a élu domicile. Inversement, quelquefois ce sont ces microorganismes qui ouvrent la porte au bacille de Koch. Mosny a observé que la broncho-pneumonie peut jouer le rôle de cause prédisposante à l'égard de la tuberculose, et ce serait ainsi qu'il faudrait interpréter la caséification de la broncho-pneumonie. La broncho-pneumonie simple peut devenir caséuse, en ce sens qu'elle peut préparer le terrain à l'invasion du bacille tuberculeux qui vient déterminer dans le poumon les lésions spécifiques dont le terme ultime est la dégénérescence caséuse.

CHAPITRE IV.

ASSOCIATIONS MICROBIENNES DANS LA TUBERCULOSE DE LA PLÈVRE ET DU MÉDIASTIN

Les faits de cet ordre semblent devoir être très nombreux, attendu que, d'après un grand nombre d'auteurs, la plupart des épanchements pleurétiques se produisent chez des malades qui sont déjà en possession de tuberculose pulmonaire. Cependant le nombre de cas observés n'est pas très considérable.

M. Babès a souvent trouvé dans les pleurésies, associés au bacille de Koch, le microbe lancéolé capsulé, le bacille de Friedländer, le staphylococcus aureus, qui, à eux seuls, sont capables de déterminer de pareilles lésions.

Lorsque, dans une pleurésie purulente, on ne trouve que le staphylocoque pyogène, M. Netter est d'avis qu'on doit imputer l'épanchement à d'autres germes surajoutés, et qu'à défaut d'autres microbes on devra penser au bacille de Koch. C'est ainsi que deux fois, M. Netter a pu, grâce à la seule présence de staphylocoques pyogènes dans un épanchement pleurétique, annoncer la nature tuberculeuse de l'empyème : ce que l'observation et l'expérimentation ont ensuite confirmé.

Dans un autre cas, il a vu le bacille encapsulé de Friedländer, mélangé au bacille de Koch et aux staphylocoques

pyogènes: il s'agissait d'un pneumothorax consécutif à la rupture d'une caverne.

Sur douze pleurésies tuberculeuses observées, il a trouvé trois fois le *staphylococcus aureus* associé au bacille spécifique.

Dans les épanchements du pyopneumothorax, il a vu trois fois, à côté du bacille de la tuberculose, les microbes ordinaires de la suppuration et des espèces saprogènes en rapport avec le processus putride habituel.

M. Prat, dans sa thèse, dit que les pleurésies purulentes chez les tuberculeux contiennent fréquemment le bacille de Koch associé à des microbes divers, et il appuie son opinion sur celle de M. Debove, pour qui les associations sont l'origine habituelle des pleurésies purulentes aiguës ou subaiguës survenant chez les tuberculeux. L'agent d'association est tantôt le streptocoque, tantôt le pneumocoque.

« Personnellement, ajoute M. Prat, nous avons vu dans un cas le bacille de Koch associé au pneumocoque. Une autre fois, chez une malade manifestement tuberculeuse et par ses antécédents et par la présence de bacilles dans l'expectoration, nous n'avons trouvé le bacille spécifique qu'une fois sur cinq examens pratiqués à des époques différentes, à la suite de ponctions et portant chacun sur une douzaine de lamelles; mais toujours nous avons vu constater par les cultures et l'examen des lamelles colorées la présence du *staphylococcus aureus*. D'autres associations plus sûres ont été signalées. »

Dans le cas d'empyème subaigu, il s'agit ordinairement d'une association microbienne dans laquelle le bacille de Koch n'est qu'un facteur de l'infection. Cette variété dans les agents pathogènes explique pourquoi l'empyème, dans ses allures cliniques, sa marche, sa terminaison, offre tant de différences. La nature de l'infection peut, à elle seule, rendre

compte de beaucoup de formes évolutives dont l'origine était un mystère avant les travaux et les acquisitions des bactériologistes.

Il y a peu de temps, M. Sacaze publiait une observation de pleurésie séreuse tuberculeuse et streptococcique. Le malade qui fait le sujet de l'observation était entré à l'hôpital avec les signes cliniques d'une dothiéntérie, tellement qu'il fut soumis au régime des bains froids; c'est seulement sept jours après l'entrée que la pleurésie fut découverte.

A quatre jours d'intervalle, deux thoracentèses furent pratiquées, qui donnèrent de bons résultats, puisque le malade put sortir relativement guéri, mais en puissance de tuberculose pulmonaire.

Des inoculations faites avec le liquide retiré lors de la première thoracentèse relevèrent la présence de bacilles de la tuberculose, tandis que des tubes de culture,ensemencés avec ce même liquide, donnèrent des colonies de streptocoques. Le liquide appartenant à la seconde thoracentèse ne donna aucun résultat, ni par les inoculations, ni par les cultures, et ce résultat négatif doit être attribué à la mort des germes par suite des conditions d'existence très défavorables que leur avait créées l'organisme triomphant.

Cette observation est intéressante à plusieurs titres: l'auteur, d'abord, se demande si dans certains cas de pleurésies séreuses que l'on a attribuées au streptocoque, soit parce que l'examen bactériologique n'avait pas donné d'autre indication, soit parce que ce mode d'examen n'avait pas été mis à profit, ne méritent pas d'être rattachés plutôt à une association d'un de ces germes avec le bacille tuberculeux. Une observation de Golchscheider, où il s'agit d'une pleurésie à streptocoques développée chez une femme qui avait subi l'extirpation de plusieurs ganglions cervicaux, lui semble être une confirmation de cette hypothèse.

De ce cas on peut tirer aussi une autre conclusion, c'est que la présence du streptocoque dans un épanchement pleural n'est pas une condition infaillible pour son passage à la purulence. Ce microbe, qui d'habitude est pyogène, n'a nullement amené ce résultat. Et ainsi se trouve réfutée l'opinion de Ferdinand de Bavière, qui affirme que la purulence est fatale dans tous les cas d'épanchements contenant des streptocoques.

Les cas de pneumothorax que nous avons rapportés étaient consécutifs à la rupture d'une caverne dans la cavité pleurale. Or, puisque nous avons vu, dans le chapitre précédent, que les cavernes pulmonaires contiennent, outre le bacille de la tuberculose, un grand nombre d'autres bacilles divers, il est évident que nous retrouverons ces microorganismes dans la plèvre, après la production du pneumothorax.

Lorsqu'il n'y a pas de communication entre les bronches et la plèvre, la contamination est moins commode à expliquer, mais les microbes doivent venir également des bronches. Leur pénétration à travers la plèvre doit se faire facilement, quand la tuberculose pulmonaire est généralisée dans tout le poumon et que les lésions sont alors à une période avancée. Lorsque les lésions bacillaires sont encore éloignées de la plèvre, la pénétration des germes ne paraît guère pouvoir être expliquée que par leur transport dans les lymphatiques partant des cavernules où des points où il existe des tubercules.

L'action de ces germes associés dans la production et l'évolution de la pleurésie est assurément variable, mais il y a toujours à redouter de leur part une complication grave et dont nous n'avons pas besoin de faire ressortir l'importance: c'est la transformation purulente de l'épanchement. Ferdinand de Bavière avait même prétendu que cette transforma-

tion est de règle, toutes les fois que les streptocoques peuvent pénétrer dans la cavité pleurale. L'observation de M. Sacaze nous montre qu'il peut y avoir des exceptions à ce principe; mais il n'en est pas moins vrai que la purulence des épanchements est des plus fréquentes et doit toujours être redoutée quand les microbes pyogènes viennent s'associer au bacille de Koch.

Pour terminer, nous croyons devoir rapporter quelques observations d'association dans les cas de tuberculose des ganglions bronchiques et médiastinaux. Nous avons vu déjà plusieurs fois, et nous verrons plus loin à propos des méningites, que des faits de cet ordre ont été souvent constatés quand il existait de la tuberculose généralisée ou des organes voisins, mais M. Babès a signalé des cas d'association spéciaux à ces ganglions. Par la culture, il a souvent isolé du suc des ganglions bronchiques tuberculeux le streptococcus du pus. Sur 14 cas de scarlatine, il a constaté 10 fois la tuberculose des ganglions médiastinaux et bronchiques. Dans un de ces cas, dans un ganglion bronchique caséux, il y avait une masse de bacilles de la tuberculose en même temps qu'un bacille court, arrondi à ses extrémités, et un staphylococcus. Dans un autre cas, il trouva, dans un ganglion putréfié, des staphylocoques, des bacilles saprogènes et un petit nombre de bacilles de la tuberculose.

Nous n'insisterons pas sur l'importance de ces lésions, car nous verrons que la présence des microbes d'association dans ces ganglions favorise la dissémination des bacilles de Koch dans le réseau des lymphatiques.

CHAPITRE V

ASSOCIATIONS MICROBIENNES DANS LES TUBERCULOSES DE LA PEAU, DES GANGLIONS ET DU TISSU CELLULAIRE SOUS-CUTANÉ

A priori, les associations microbiennes paraissent devoir être fréquentes dans les cas de gommes tuberculeuses de la peau, vu la facilité avec laquelle un grand nombre de bacilles doivent pouvoir pénétrer dans ces lésions; cependant, il ne nous a pas été possible de découvrir aucune publication à ce sujet.

Par contre, on a observé plusieurs cas d'association microbienne dans le lupus.

M. Debove, dans une leçon clinique publiée en 1890, en cite un fait. Il s'agissait d'un lupus de forme un peu spéciale, présentant des bourgeons fongueux d'aspect varié; et, dans l'intervalle de ces fongosités, de petites excavations et de véritables pertuis à bords taillés à pic contenant du pus. L'examen de ce pus n'avait point laissé tout d'abord reconnaître la présence de bacilles tuberculeux, mais on l'inocula à un cobaye qui succomba quatre mois plus tard avec des lésions tuberculeuses. A un nouvel examen, une goutte de pus permit de faire des préparations dans lesquelles on trouva des bacilles de Koch. En outre, la sérosité et le pus recueillis dans la profondeur d'un pertuis fistuleux, au milieu des fongosités

d'une plaque cutanée, et ensemencés sur les milieux ordinaires, donnèrent des colonies du staphylococcus aureus, d'un staphylocoque fort peu virulent, et d'un bacille qui était sans doute « un saprophyte de la suppuration. » Par l'examen microscopique de trois préparations faites avec ce pus, on trouva un seul bacille tuberculeux. Mais l'inoculation de ce liquide sous la peau d'un cobaye produisit un abcès avec engorgement ganglionnaire, et les tissus malades de cet animal, inoculés à un second cobaye, donnèrent lieu au développement de lésions tuberculeuses renfermant en abondance le bacille de Koch. Par conséquent, les lésions observées étaient l'œuvre du bacille de la tuberculose associé aux microbes de la suppuration.

Au deuxième Congrès de la tuberculose, M. Lespine a fait observer qu'il est assez fréquent de voir une complication par les microbes du pus dans l'évolution du lupus, notamment dans la variété exscedens. Cette infection surajoutée se manifeste surtout par des phénomènes généraux d'une extrême intensité : un état pseudo-typhique, avec ascension rapide de la température qui peut atteindre 40° en quelques jours. En même temps on voit apparaître autour de l'ulcération des phlycténites qui se remplissent bientôt de pus ; l'ulcération gagne en étendue et la suppuration augmente. Dans ce cas, on trouve en même temps que le bacille de Koch un grand nombre de microbes de la suppuration, notamment des staphylocoques, et, comme nous le verrons, cette circonstance fournit une indication thérapeutique spéciale.

On a parlé d'autres associations probables, mais sur lesquelles nous n'insisterons pas, parce qu'il s'agit de maladies dont le microorganisme spécifique est encore à découvrir. Ainsi M. Blaschko, de Berlin, a signalé un cas de lupus sur lequel s'est développé en même temps un épithélioma, et il a relevé dans la science 58 observations de ce genre.

De nombreux cas d'association entre le lupus et la syphilis ont été observés aussi sur les muqueuses du nez, de la langue et de la gencive (Heymann, de Berlin ; Esmark, de Kiel).

Au Congrès de 1891, M. Leloir rapporte également un cas de syphilides, qui, infectées par le pus de lésions scrofulo-tuberculeuses situées dans le voisinage, devinrent lupiques.

Nous n'avons pas besoin d'entrer dans de grands détails sur la voie suivie par les microbes d'association pour pénétrer dans les tissus tuberculeux. M. Leloir, en effet, a observé que les lupus non ulcéreux ne renferment pas de microbes de la suppuration et qu'on ne les trouve que dans les cas de lupus ulcéreux ; l'infection se fait donc par l'air. Cette complication, comme nous l'avons vu, modifie considérablement les symptômes du lupus, et on observe à la fois superposés les signes de la tuberculose de la peau et de la suppuration vulgaire. Évidemment cette nouvelle complication n'aggrave pas d'une façon considérable la maladie fondamentale, d'autant plus qu'elle cède facilement à un traitement approprié, mais on conçoit que cette suppuration, tout en étant pénible pour le malade et en contribuant à le débilitier par de nouvelles pertes, favorisera, en ramollissant et en détruisant les tissus, la pénétration des bacilles tuberculeux, l'extension de la lésion et même la généralisation du processus.

Les ganglions tuberculeux sous-cutanés contiennent fréquemment, d'après les constatations de M. Babès, les microbes du pus et des microbes saprogènes. M. Dor a trouvé souvent le *staphylococcus cereus* dans les ganglions du cou. Enfin, MM. Verneuil et Beretta ont eu l'occasion d'observer, à plusieurs reprises, dans les adénites tuberculeuses cervicales, une transformation opérée par les microbes de la suppuration.

Quoi qu'en ait dit M. Hallopeau (1), le bacille de Koch est

(1) Deuxième Congrès de la tuberculose, 1891.

généralement considéré comme faiblement pyogène ; aussi ne devrait-on pas s'étonner si nous disons que, dans les abcès froids, les microbes du pus et notamment les *staphylococcus aureus* et *albus* se rencontrent ordinairement à côté du bacille spécifique.

M. Babès a fait cette constatation dans des faits observés à Bucarest, et au deuxième Congrès de la tuberculose il communiqua plusieurs cas de cet ordre.

Dans un abcès tuberculeux de la mamelle, il trouva, en même temps que le bacille de la tuberculose, un bacille court, arrondi, dont les cultures présentaient certaines particularités et qui n'était pas pathogène.

Dans trois autres cas d'abcès froids, il lui fut difficile de recueillir des bacilles de Koch dans la paroi de l'abcès, tandis que le pus donna deux fois des cultures de *staphylococcus aureus*, une fois associées au *streptococcus du pus*.

MM. Verneuil et Beretta avaient remarqué qu'il se produit assez fréquemment une certaine métamorphose dans l'évolution des abcès froids : un jour, cet abcès gonfle, la peau rougit, un léger mouvement fébrile se réveille ; l'abcès froid s'est transformé en abcès chaud. Ils voulurent connaître la cause de cette métamorphose, et, comme les suppurations aiguës ont pour principaux facteurs les staphylocoques, les streptocoques, etc., ils se demandèrent si la transformation observée n'était pas due à une invasion secondaire et accidentelle de la lésion tuberculeuse par ces microbes. Leurs recherches confirmèrent l'exactitude de leurs suppositions, et leur conclusion est que, « dans un abcès froid qui se transforme, on trouve toujours des streptocoques, c'est la règle, et des staphylocoques, c'est l'exception. »

Pour M. Cornil, la suppuration est souvent déterminée par le microbe de la tuberculose seul ; le fait n'est pas douteux, mais il est rare ; et, le plus souvent, dans les abcès froids

d'origine ganglionnaire ou osseuse, M. Cornil a constaté d'autres microbes, qui sont le plus ordinairement des staphylocoques, dans quelques cas des streptocoques.

Ainsi donc les abcès froids, par cela même qu'ils constituent un processus de suppuration, contiennent, d'une manière générale, les microbes ordinaires du pus associés au bacille de Koch. La voie qu'ont suivie ces microorganismes pour arriver dans ces lésions n'est pas facile à découvrir. Il ne semble guère possible, en effet, qu'ils viennent de l'extérieur, tant que l'abcès n'est pas ouvert, et il n'est guère probable qu'ils puissent traverser les téguments, même altérés par le développement de l'abcès, tant qu'il n'y a pas de solution de continuité. Il est probable que ces bacilles suivent la même voie qu'a suivie le bacille de Koch et que, ayant pénétré dans l'organisme par diverses cavités naturelles, ils ont pris la voie des lymphatiques pour arriver jusque dans le tissu cellulaire.

Ordinairement jusqu'ici nous avons vu que les microbes surajoutés viennent compliquer la tuberculose primitive ; mais ici, c'est du moins l'opinion de MM. Verneuil et Beretta, ils favoriseraient la guérison de la lésion primitive. En effet, un abcès froid se comporte d'une manière différente, suivant qu'il s'ouvre à l'extérieur avec ou sans inflammation préalable. A la suite d'un abcès froid qui s'ouvre seul, sans avoir présenté de réaction inflammatoire, il succède ordinairement une fistule persistante dont les parois sont infiltrées de produits tuberculeux ; si au contraire l'abcès s'est ouvert comme un accès chaud, après avoir présenté cette métamorphose cliniquement appréciable, il s'améliore rapidement, soit que l'ouverture ait été spontanée, soit qu'elle ait été faite par le chirurgien. La guérison, dans ces circonstances, est une chose fréquente, elle est tout exceptionnelle dans le premier cas.

CHAPITRE VI

ASSOCIATIONS MICROBIENNES

DANS LA

TUBERCULOSE DES OS ET DES ARTICULATIONS

M. Babès a reconnu que ces associations sont très fréquentes et que la plupart du temps, dans ces affections localisées, il existe une véritable alliance intime entre les bacilles spécifiques et les microbes de la suppuration, notamment le streptococcus pyogenes.

Dans un fait de tuberculose du périoste des différents os du crâne, avec méningite tuberculeuse et tubercules suppurés du cerveau, des ganglions lymphatiques et des poumons, il y avait, en même temps que beaucoup de bacilles de la tuberculose, un microorganisme dont l'examen bactériologique fut omis.

Dans sept cas d'ostéo-myélite, d'arthrite et de spondylite tuberculeuses, quatre fois on réussit à isoler facilement, à côté du bacille de la tuberculose, d'autres microbes ; dans trois cas, il s'agissait du streptococcus pyogenes.

Dans un cas de mal de Pott, la lésion était de nature tuberculeuse, et l'on trouvait, on même temps que les tubercules caractérisés par des cellules géantes et de rares bacilles, des vaisseaux remplis de streptococci.

Les abcès par congestion qui accompagnent fréquemment le mal de Pott offrent l'exemple d'associations microbiennes qui peuvent prendre une grande importance. « Tant que la

lésion reste purement tuberculeuse, disent MM. Duflocq et Ménétrier, la marche de la maladie est très lente, et il faut des mois et des années pour que l'abcès se produise. Mais si l'abcès, une fois produit, vient à s'ouvrir au dehors, des germes infectieux vont contaminer le pus et produire une septicémie qui aggravera le mal et emportera le malade. »

Le docteur Pawlowsky a spécialement étudié les associations microbiennes de la tuberculose des articulations, et a constaté que l'on peut très souvent observer ces affections mixtes. Il a trouvé que les synovites tuberculeuses, qui sont accompagnées de fièvre violente, de gonflement des parties environnantes, de fistules avec suppuration, rentrent dans ce cas.

En 1887, il eut l'occasion d'examiner, à Paris, les fongosités articulaires enlevées dans divers services hospitaliers, et il rencontra dans ces masses, non seulement des bacilles tuberculeux, mais aussi des streptocoques. L'inoculation d'un peu de ces fongosités, pratiquée dans l'articulation du genou sur deux lapins, amena des synovites fongueuses avec une suppuration abondante et du gonflement des articulations.

Dans un cas il trouva, outre de rares bacilles tuberculeux, un autre bacille à bouts arrondis, beaucoup plus abondant, qu'il cultiva. Des lapins inoculés avec ces cultures pures succombèrent, après dix et quinze jours, à une infection généralisée. Les organes renfermaient le microbe inoculé.

En Russie, il observa des cas analogues qui s'élevèrent au nombre de 8; il trouva en faisant des cultures, outre le bacille de la tuberculose, 3 fois le streptocoque pyogène, une fois le staphylococcus aureus, et une fois le bacille pneumonique.

Afin de connaître l'influence que peut avoir sur les tuberculoses locales la présence dans les lésions de microbes associés, M. Pawlowsky institua les expériences suivantes : Il

introduisait dans le genou de plusieurs animaux des cultures pures des trois derniers microorganismes que nous venons de citer, mélangées à des cultures pures de bacille tuberculeux, et il vit que l'animal qui fut le plus rapidement malade, fut celui qui avait reçu les bacilles tuberculeux et pyocyaniques.

Dès le douzième jour, cet animal avait succombé, et à l'autopsie il trouva de la suppuration dans l'articulation et des tubercules gris disséminés dans les poumons. De plus, le pus de l'articulation contenait un bacille pyocyanique.

Chez le second lapin, qui avait reçu des cultures de tuberculose et de staphylocoques, l'articulation avait au bout de neuf jours le volume d'une noix, et au bout d'un mois celui d'une grosse pomme. L'animal mourut au bout de cinquante-deux jours, l'articulation était pleine de pus et de masses caséuses.

Le troisième animal, qui avait reçu des cultures de tuberculose et de streptocoques, eut une tuberculose de l'articulation avec généralisation aux poumons et aux reins.

Un lapin de contrôle, qui avait reçu dans l'articulation la culture pure de tuberculose, succomba seulement après trois mois et trois jours d'une tuberculose miliaire généralisée aux poumons, aux reins et aux articulations.

Si, comme l'a fait M. Pawlowsky, on rapproche ces faits des faits cliniques, on constate que la tuberculose simple des articulations a une marche beaucoup plus lente que la tuberculose compliquée. De plus, on peut voir que l'association des microbes pyogènes complique non seulement les symptômes locaux, mais atteint la résistance de l'organisme entier, et donne à ces tuberculoses mixtes une gravité exceptionnelle. Il se forme, en effet sous leur action, du pus chaud, des abcès périarticulaires, les tissus sont détruits et en même temps apparaissent des symptômes généraux graves, fièvre avec exacerbations, diarrhée, affaiblissement.

Quant à la voie d'entrée, c'est ordinairement après la formation des fistules que les microbes étrangers pénètrent et modifient peu à peu le cours de la tuberculose articulaire. Cependant, il se peut qu'on trouve des microbes dans les lésions sans qu'il y ait fistule, et une observation de M. Babès, citée plus haut, dans laquelle on trouva des vaisseaux remplis de streptococci, nous porte à penser que les bacilles surajoutés peuvent venir par les voies sanguine ou lymphatique.

CHAPITRE VII

ASSOCIATIONS MICROBIENNES DANS LES TUBERCULOSES DU PÉRITOINE ET DE L'INTESTIN

Les péritonites, dit M. Babès, montrent souvent associés au bacille de Koch le microbe lancéolé capsulé, celui de Fränkel, le staphylococcus aureus, etc..., tout autant de microbes qui suffiraient à eux seuls à produire cette maladie, et à l'appui de son dire il cite plusieurs observations:

Dans deux cas de péritonite tuberculeuse, il y avait des ganglions tuberculeux mésentériques en partie ramollis et perforés, des tubercules des intestins, auxquels on doit attribuer aussi l'inflammation fibrino-séreuse purulente ou hémorragique de la séreuse. On trouva dans l'exsudat péritonéal les bactéries variées qui sont également associées aux microbes de la tuberculose dans d'autres organes. Dans le premier de ces faits il s'agissait du streptococcus du pus qui était très virulent pour les animaux; dans le second, c'était le microbe lancéolé capsulé de la pneumonie qui tuait les lapins.

Dans une péritonite tuberculeuse hémorragique avec tuberculose miliaire des organes, on trouva associés au microbe de la tuberculose des bacilles qui ressemblent à ceux de l'œdème malin, avec des spores ovales de la même épaisseur que les bacilles, le streptococcus du pus très virulent, et dans la rate un microbe rond capsulé.

Dans deux autres cas de péritonite tuberculeuse, il y avait très peu de bacilles de Koch dans le péritoine, mais un grand

nombre de bacilles saprogènes, et dans l'un le staphylococcus aureus.

Chez un enfant qui avait été atteint de pellagre, on constata une tuberculose des ganglions rétro-péritonéaux et médiastinaux, et des ulcères tuberculeux circulaires chroniques des intestins. Tous les tissus tuberculeux renfermaient, avec le bacille de la tuberculose, des bacilles fins, courts, presque ovales, non pathogènes, le staphylococcus aureus, et dans les ulcérations intestinales un streptococcus.

Fränkel a signalé plusieurs cas de péritonite chez des sujets atteints de lésions tuberculeuses de l'intestin ou du péritoine sans perforation. L'exsudat contenait, avec le bacille de Koch, des streptocoques.

Macaigne signale aussi dans les péritonites par perforation l'association du bacille de Koch au bactérium coli commune et aux microbes habituels de la suppuration.

M. Bilroth a réséqué plusieurs fois des tumeurs tuberculeuses de la région coecale. La nature spécifique de ces tumeurs fut démontrée par l'examen microscopique, qui fit reconnaître une infiltration cellulaire formée de tubercules, par la tuberculose des ganglions du voisinage et la présence de plaques tuberculeuses dans l'intestin grêle. Ces tumeurs sont produites, selon M. Bilroth, par le bacille de la tuberculose ou par celui-ci associé aux microbes de la suppuration.

La présence de ces microorganismes surajoutés au bacille de Koch dans l'exsudat des péritonites n'a pas lieu de nous surprendre, si nous songeons au voisinage de l'intestin, cette portion de nous-mêmes, suivant Claude Bernard, qui continue à faire partie du monde extérieur, ce monde si riche en microbes. En effet, les germes que l'on trouve à l'état normal dans cette cavité naturelle sont très nombreux.

Le plus abondant et le plus intéressant est sans conteste le coli-bacille. M. Korkunoff y a trouvé encore le staphylo-

coccus aureus, le *bacillus indicus*, les spores du *bacillus subtilis*, et il a reconnu expérimentalement qu'ils pénètrent dans l'organisme dès que l'épithélium du tube digestif est lésé.

Dans l'intestin, peu de temps après la mort et notamment dans un assez grand nombre de cas après des morts accidentelles, M. Gessner a trouvé, en plus ou moins grande abondance, sept espèces de bactéries parmi lesquelles le streptococcus pyogenes duodenalis, qui différerait d'après l'auteur du streptocoque pyogène ordinaire, le bacterium coli commune, divers staphylocoques et un bacille semblable au *bacterium lactis aerogenes*.

Ce n'est pas après la mort, à titre de saprophytes et comme agents de putréfaction, que ces microbes auraient envahi l'intestin; Macaigne a parfaitement établi qu'ils s'y trouvent chez l'individu vivant, en quelque sorte dans un état de somnolence identique à celui des microbes de la bouche. Comme pour toutes les infections, qu'il se produise des circonstances qui favorisent l'envahissement de l'organisme, et ces microbes pénétreront dans les organes. Ces conditions sont réalisées par les modifications que le processus tuberculeux fait subir aux parois intestinales. Celles-ci se laissent alors infiltrer en masse par les microbes qui pénètrent dans la cavité péritonéale; et ces germes, qui par eux-mêmes sont peu virulents, deviennent pathogènes et contribuent pour une grande part aux progrès de la maladie. On sait en effet quelle est la gravité des péritonites suppurées et avec quelle rapidité elles évoluent. La péritonite tuberculeuse peut quelquefois durer un temps relativement long, mais la présence des bacilles du pus et du coli-bacille abrègent considérablement cette durée, font passer la malade à l'état aigu, et à bref délai la mort en est la conséquence pour ainsi dire inévitable. C'est même le meilleur exemple de l'importance des associations microbiennes comme causes de mort.

CHAPITRE VIII

ASSOCIATIONS MICROBIENNES DANS LES TUBERCULOSES MÉNINGÉES

Les microbes que nous avons vus associés au bacille de Koch dans les inflammations des diverses séreuses, le microbe lancéolé capsulé, celui de Friedländer, le staphylococcus aureus, etc., se retrouvent encore dans les tuberculoses des méninges et seraient capables à eux seuls de produire l'inflammation de ces membranes comme ils peuvent produire des pleurésies, des péritonites, etc.

Sur 12 observations de méningite tuberculeuse avec des bacilles, Babès trouva 7 fois divers microbes pathogènes qui expliquaient en partie l'acuité et la nature purulente de l'infiltration des méninges. Dans 2 observations, le microbe lancéolé capsulé de la pneumonie existait à la fois dans le poumon, les ganglions et les méninges; dans un autre, le streptococcus du pus se trouvait dans les ganglions et dans les méninges. Dans un quatrième cas, on trouvait le staphylococcus aureus, et dans un cinquième le streptococcus du pus qui existait aussi dans une arthrite tuberculeuse avec les bacilles spécifiques. Deux fois on trouva des bacilles pathogènes spéciaux dans l'exsudat méningitique. Il s'agissait dans un de ces faits d'un bacille très fin ressemblant à celui de la tuberculose. Inoculé par trépanation dans les méninges du lapin,

il produisit une méningite aiguë et la mort dans l'espace d'un à deux jours. Un autre microbe trouvé en grande quantité dans l'exsudation méningitique ressemblait beaucoup comme forme et comme culture au bacille de Friedländer ; il produisit aussi une méningite chez le lapin, et ses cultures avaient une couleur jaune prononcée.

Dans un autre fait, il y avait dans le pus un autre microbe rond, ou tétraédrique, ou disposé en amas comme les staphylocoques. Il était inoffensif pour le lapin.

Enfin, dans une méningite tuberculeuse avec très peu de tubercules et beaucoup d'exsudat séro-purulent, à la base du cerveau, avec tuberculose classique des ganglions du médiastin et de petits tubercules disséminés à la surface du poumon droit, l'auteur vit, en même temps que les bacilles de Koch, un autre bacille analogue au proteus.

Nous pouvons rapprocher de ces faits deux cas d'otite ichoreuse dans le produit desquelles on trouva quelques bacilles de la tuberculose. Dans le premier, on isola un bacille saprogène en même temps que le microbe du pus bleu. Dans le second, on avait constaté pendant la vie la présence du bacille de Koch et en même temps une grande masse de bacilles saprogènes et pathogènes. Après la mort du malade survenue par septicémie, on découvrit un grand abcès dans le lobe temporal du côté de l'otite, et en même temps deux tubercules chroniques du cerveau, des ganglions tuberculeux du cou du même côté et du médiastin.

Les bactéries précédentes se trouvaient dans l'abcès du cerveau et dans le phlegmon autour des ganglions du cou, dans la rate et dans l'épanchement pleural du même côté.

Il résulte en somme des faits de méningite examinés par M. Babès, très peu de temps après la mort, qu'il n'en est qu'un dans lequel il n'y avait pas d'autre microbe que celui de la tuberculose. On peut donc conclure que l'association bacté-

rienne est, sinon une nécessité, du moins la règle, et probablement une cause puissante de prédisposition dans le développement et la terminaison fatale de la méningite tuberculeuse.

M. Aviragnet, dans sa thèse, signale aussi, en même temps que le bacille de Koch dans l'exsudat purulent de la méningite, la présence de streptocoques, du pneumocoque lancéolé, etc...

La méningite tuberculeuse paraît à M. Babès être sous la dépendance de la tuberculose des ganglions médiastinaux et rétro-pharyngiens. Le virus tuberculeux se propage sans doute par l'intermédiaire des vaisseaux lymphatiques. Mais, dans la moitié des faits, les bacilles de Koch sont accompagnés d'autres microbes qui existent en même temps dans les méninges et dans une caverne pulmonaire, ou bien dans un ganglion tuberculeux ordinairement en voie de suppuration. Il est probable que l'invasion des ganglions contenant déjà des bacilles de Koch par d'autres bactéries, et surtout par le microbe du pus, favorise la dissémination du virus tuberculeux. Le tissu ganglionnaire caséux ou induré, dans lequel les bacilles de la tuberculose sont primitivement séquestrés, se ramollit sous l'influence d'autres bactéries ; il peut même suppurer ; on conçoit alors qu'il soit beaucoup plus apte à verser dans les vaisseaux lymphatiques et à propager au loin, non seulement ces bactéries, mais aussi les bacilles de la tuberculose. Ces derniers entrent ainsi dans les voies lymphatiques ouvertes par cette irritation récente des ganglions, en profitant des milieux de transport fournis par l'inflammation ganglionnaire. M. Babès n'a pas constaté de tuberculose des cavités nasales qui pût expliquer la méningite, ainsi que l'ont prétendu certains auteurs. La tuberculose des ganglions médiastinaux, qui était constante chez ses malades, lui paraît suffire à expliquer celle des méninges, de même que les autres lésions de la plè-

vre, de la rate et du foie. Les méninges, si sensibles à toute cause d'irritation, donnent sous l'invasion des bacilles de la tuberculose, même lorsque les granulations sont à peine visibles à l'œil nu, des manifestations symptomatiques prédominantes terminées bientôt par la mort. Elles sont un excellent milieu de culture pour les bacilles de la tuberculose, qui y sont toujours très nombreux, mais ces bacilles n'y existent pas seuls, et le liquide méningitique contient et nourrit en même temps, comme nous l'avons démontré, un grand nombre de microbes.

On voit donc combien est grande l'importance de ces microbes dans la production et l'évolution de la méningite, puisque, selon M. Babès, la dissémination du virus tuberculeux et sa propagation aux méninges paraît être leur œuvre, et que d'autre part ils sont à eux seuls capables de déterminer une méningite. Leur action s'ajoute par conséquent à celle des bacilles spécifiques, et, sans modifier les symptômes de la maladie, ils en activent la marche. Nous les avons même vus, dans un cas d'otite cité précédemment, causer la mort par septicémie.

CHAPITRE IX

ASSOCIATIONS MICROBIENNES

DANS LA

TUBERCULOSE DES ORGANES GÉNITO-URINAIRES

Chez les malades atteints de cystite tuberculeuse, on rencontre fréquemment, surtout chez la femme, outre le bacille de Koch, divers autres microbes.

M. Babès avait observé un bacille saprogène et des streptocoques ; au dernier Congrès français de chirurgie (1893), M. Lavaux a signalé dans ce cas la présence de la bactérie urinaire et du *bacterium coli* commune, et a fait remarquer que ces infections vésicales secondaires jouent un rôle important dans la cystite tuberculeuse.

M. Hünemann cite bien dans les *Archives allemandes de gynécologie* un cas d'association entre la tuberculose miliaire aiguë des organes génitaux et la septicémie, chez une femme qui mourut à la suite d'un avortement au cinquième mois. Il trouva le bacille de Koch dans les trompes, dans l'utérus et les fausses membranes qu'il renfermait. Mais, comme il base seulement le diagnostic de septicémie sur l'élimination de membranes putréfiées, la fièvre, l'augmentation de volume de la rate, et qu'il reste muet sur la présence des bacilles de l'infection puerpérale, on est en droit de se demander s'il

n'y a pas eu dans ce cas particulier erreur de diagnostic, et si la tuberculose des organes génitaux ne suffit pas à expliquer les accidents qui s'étaient produits de ce côté, y compris l'avortement et les phénomènes d'infection générale.

Quoi qu'il en soit, l'existence des associations microbiennes dans la tuberculose des organes génitaux urinaires est suffisamment prouvée, et on comprend du reste facilement que les microbes étrangers puissent pénétrer dans les organes génito-urinaires, et notamment dans la vessie, à la faveur de l'infection tuberculeuse. L'introduction des bacilles peut être consécutive à une intervention chirurgicale : cathétérisme ou manœuvre intra-vésicale, et, en dépit des plus grands soins de propreté pour les instruments, le fait peut se produire à cause d'une contamination préexistante de l'entrée des voies urinaires. Un grand nombre d'auteurs ont, en effet, trouvé dans les urèthres sains les microorganismes propres aux cystites. Ainsi, M. Bouchard a trouvé la bactérie pyogène dans le lac préputial, et Rovsing a constaté dans l'urèthre normal les microbes des cystites. Le coli-bacille peut y séjourner également. Les germes ainsi introduits trouvent dans la vessie, grâce aux lésions tuberculeuses déjà constituées, un terrain propre à leur développement.

D'autres fois, l'infection peut se produire sans traumatisme chirurgical préalable ; c'est qu'il existe une altération du fonctionnement de l'appareil urinaire, une incontinence, et alors, par continuité, le microorganisme a pu envahir la vessie malade.

On peut encore invoquer un autre mécanisme dont MM. Bazy et Cazin ont donné une réalisation expérimentale. Après une injection de *B. coli* virulent dans la veine de l'oreille d'un lapin, les auteurs précités lui lient la verge. Les microbes introduits dans l'organisme sont en partie éliminés par les reins. Or dans ces organes, à moins que la filtration ne

soit entravée par quelque lésion, la rapidité du courant les emporte et les empêche d'exercer une action pathogène. Mais, arrivés dans la vessie, à la faveur de la stagnation de l'urine et de l'altération consécutive de la muqueuse, ils pullulent et produisent une cystite purulente. Donc une infection générale sanguine peut déterminer une localisation de l'action nocive d'un microorganisme sur un organe préparé, et particulièrement sur la vessie. Rovsing et Schnitzler ont cité des faits expérimentaux analogues. Il semble tout naturel de conclure par analogie que cette première localisation pourra, par le même mécanisme, appeler dans cet organe une infection secondaire.

Ainsi, encore une fois, les microbes surajoutés viendront prêter leur appui au bacille de Koch et favoriseront son œuvre destructive. La suppuration qu'ils produiront, non seulement sera une nouvelle cause d'affaiblissement de l'organisme, mais favorisera aussi de cette manière l'extension des lésions tuberculeuses et la rapidité de leur évolution.

CHAPITRE X

ACTIONS DES PRODUITS SOLUBLES SÉCRÉTÉS PAR LE BACILLE DE LA TUBERCULOSE, EXAMINÉES AU POINT DE VUE DES ASSOCIATIONS MICROBIENNES DE CETTE MALADIE

Les microbes sécrètent des produits solubles ou fabriquent des substances qui imprègnent le milieu ambiant, se répandent dans tout l'organisme et vont produire souvent, en des points très éloignés, des accidents jadis imputés aux microbes eux-mêmes.

L'existence de ces produits solubles a été constatée directement dans les cultures par les expériences de MM. Pasteur, Charrin, Roux et Yersin et un grand nombre d'autres bactériologistes; M. le professeur Bouchard a étudié leur élimination hors de l'organisme malade par les différentes voies naturelles d'excrétion.

Leur importance dans l'évolution des maladies est des plus considérables, puisque, d'après M. Chauveau, les bacilles doivent tuer plus par les poisons qu'ils sécrètent que par leur présence même.

Ces produits solubles sont capables d'exercer un pouvoir phlogogène, qui peut aller jusqu'à la production du pus, et on a reconnu qu'ils peuvent provoquer dans l'organisme des phénomènes généraux. Ainsi, avec des diastases précipitées du *pneummo-bacillus liquefaciens bovis* et du *bacillus he-*

minicrobiophilus, M. Arloing a produit sur les animaux des troubles respiratoires et cardiaques, des troubles de l'innervation, de l'hyperthermie, de l'hypothermie, des vomissements, etc. C'est aussi à une diastase que M. Gamaleia attribue des désordres intestinaux du choléra. MM. Charrin et Guignard ont causé de la diarrhée, de l'amaigrissement, de la fièvre, de l'albuminurie, des hémorragies avec le précipité alcoolique des cultures du bacille pyocyanique. Il serait trop long de consigner ici les résultats de toutes les expériences entreprises.

Comme tous les autres microbes, le bacille de Koch possède la propriété de sécréter des produits solubles. M. Courmont a étudié leur action et a trouvé qu'ils favorisent l'extension du processus tuberculeux. « Le bacille, une fois cantonné dans l'économie, sécrète continuellement des substances favorisantes, qui imprègnent petit à petit l'organisme et le transforment en terrain très propice, d'où récidives et généralisations certaines. Cette action favorisante des produits solubles est durable; elle se manifeste encore nettement vingt jours après leur introduction dans l'organisme. »

M. Crookshank (de Londres) a obtenu des cultures pures de bacilles tuberculeux un extrait liquide visqueux brun, qui possède des propriétés toxiques énergiques : deux gouttes injectées sous la peau d'un cobaye amènent la mort après avoir produit de l'irrégularité dans les battements cardiaques, des spasmes musculaires et de la paralysie du train postérieur.

M. Mafucci a fait aussi des expériences sur l'action de ces produits solubles. Il en a conclu qu'ils contiennent une substance toxique, laquelle agit de préférence sur les parois vasculaires et sur les fibres rouges du sang. Le premier mode d'action expliquerait les troubles nutritifs et vasculaires qu'on observe chez les malades en possession de tuber-

culose; le second expliquerait, outre l'anémie des bacillaires, la déchéance nutritive des enfants de tuberculeux.

Ainsi donc la bacille de Koch sécrète des produits solubles qui exercent sur l'organisme une influence des plus considérables, et il est permis de supposer qu'ils doivent intervenir dans la production des associations qui nous occupent.

Les expériences de M. Bouchard nous apprennent en effet que les produits solubles d'un microbe peuvent rendre accessible à un autre microbe pathogène un animal qui lui était jusque-là réfractaire, et que leur action rend l'organisme plus apte à se laisser envahir par les microbes qui les produisent ou par d'autres.

Il a été reconnu que les produits solubles du bacille de Koch sont capables de paralyser les leucocytes et ainsi d'empêcher la phagocytose. M. Charrin a pu découvrir, en outre, qu'ils modifient les éléments cellulaires et diminuent ainsi la résistance des tissus. Par conséquent les autres microbes, n'ayant plus à redouter l'action des globules blancs et trouvant devant eux des tissus altérés, pourront se développer et compliquer les lésions tuberculeuses.

Il semble, d'ailleurs, que l'on peut voir dans les effets de la lymphé de Koch une démonstration de l'influence funeste que peuvent avoir, au point de vue de la production des associations microbiennes, les matières solubles secrétées par le bacille tuberculeux.

On sait en effet, à la suite des révélations un peu tardives du savant allemand, que sa tuberculine n'est pas autre chose qu'un « extrait glycérimé tiré des cultures pures du bacille de la tuberculose », que ce n'est, par conséquent, qu'un produit soluble de ce microbe.

Or, en expérimentant sur les animaux, M. Arloing a constaté que cette substance produit facilement sur toutes les espèces de l'hyperthermie; mais cette hyperthermie apparaît

tardivement, et d'une façon brusque, après une période d'incubation d'une durée variable de quatre à trente-six heures. « Ce retard dans l'apparition de la fièvre prouve qu'elle n'est pas l'œuvre directe et immédiate de la tuberculine, mais probablement d'une substance pyrétogène qui se forme peu à peu dans l'organisme sous l'influence de celle-là, et se trouve, à un moment donné, en quantité suffisante pour allumer la fièvre. »

Nous nous sommes demandé si cette substance pyrétogène serait pas produite par des microbes associés, qui se développeraient grâce à l'action favorable de la lymphe.

Cette hypothèse est très vraisemblable, et sa probabilité semble confirmée par les autres résultats des expériences de M. Arloig et par les observations d'autres auteurs.

Chez des animaux inoculés avec des cultures de bacilles tuberculeux et traités ensuite par des injections de lymphe, M. Arloig a constaté qu'en des points très éloignés des endroits inoculés, les ganglions étaient tuméfiés, entourés d'une zone congestive et inflammatoire. Dans les poumons et dans la plèvre d'autres animaux traités par le même remède, il a trouvé une congestion des plus intenses formant un cercle autour de chaque masse tuberculeuse.

Chez un singe auquel avaient été faites des injections de lymphe, M. Hénocque a trouvé des zones d'hépatisation rouge, de splénisation et d'infiltration sanguine autour d'une petite lésion ancienne du sommet et autour des tubercules jeunes.

M. Ziegler a aussi constaté cette inflammation autour des tubercules après les injections.

M. Virchow également, dans une communication retentissante, signale la congestion et l'inflammation comme étant les phénomènes dominants dans les effets de la tuberculose. Ce savant a toujours soutenu que les phénomènes observés dans les cas d'autopsie de phtisiques traités par les injections de

lymphe, sont analogues à ceux qui se passent autour du tubercule ou à son intérieur dans les cas ordinaires, et n'en diffèrent que par l'intensité et la rapidité de leur évolution.

Dans les différents organes il a vu des congestions « qui n'étaient pas passagères » : un processus inflammatoire, et, notamment, une active prolifération cellulaire.

Dans les poumons il a observé des congestions avec épanchements et des manifestations d'inflammation vraie avec processus intense de prolifération active. Il ajoute qu'il a pu même se produire des accidents phlegmoneux se rapportant au phlegmon rétro-pharyngien.

Très souvent il a observé des cas de pneumonie chez les tuberculeux soumis aux injections de lymphe. Cette pneumonie, avec foyers d'hépatisation fibrineuse, était plus liquide, plus trouble que dans les cas ordinaires, rappelant l'état phlegmoneux, et présentait en outre des foyers de ramollissement, comme ceux qu'on rencontre presque uniquement dans la broncho-pneumonie gangréneuse. « Le processus me paraît suffisamment caractéristique, dit-il, pour établir qu'une cause a agi plus énergique que celle que nous rencontrons dans les pneumonies catarrhales habituelles. »

Dans certains cas encore il y avait des pleurésies graves d'origine récente. Dans un cas de méningite il existait « une hyperémie formidable du cerveau et de ses enveloppes », et Virchow ajoute « qu'il ne se souvient pas d'en avoir vu d'aussi colossale; la substance nerveuse était rouge sombre. »

Ainsi dans tous ces cas la tuberculine avait produit autour des lésions bacillaires une congestion et une inflammation du genre de celles que l'on observe souvent dans l'évolution normale des affections tuberculeuses. Seulement cette inflammation apparaissait avec une rapidité et une gravité exceptionnelles. Nous avons vu, dans le cours de cette étude, que ces lésions inflammatoires péri-tuberculeuses, survenant dans les

cas normaux, doivent être attribuées ordinairement à des associations microbiennes. Pour la broncho-pneumonie survenant chez des malades porteurs de lésions tuberculeuses, MM. Duflocq et Ménétrier ont prouvé notamment que ces lésions inflammatoires sont dues aux microbes pneumoniques ordinaires.

Il semble rationnel d'admettre par analogie que, dans les faits que nous venons de citer, l'injection d'un produit soluble du bacille tuberculeux a favorisé le développement d'autres bacilles qui se trouvaient déjà dans les organes en quantité insignifiante ou qui ont pu y pénétrer alors facilement. Les lésions de pneumonie qui ont été constatées avec certitude autour des lésions tuberculeuses seraient dues, comme dans l'évolution normale de la maladie, aux microbes pneumonigènes, auxquels les injections de lymphé auraient apporté une extrême virulence. Il est profondément regrettable que des recherches bactériologiques directes n'aient pas été faites et qu'on ne puisse se baser sur des expériences concluantes pour affirmer le bien-fondé de l'hypothèse que nous avons émise. Cette négligence est surtout blâmable de la part d'un homme d'une autorité scientifique aussi considérable que M. Virchow, d'un savant qui doit être habitué à pousser ses investigations jusqu'aux dernières limites. Néanmoins, ce que nous avons rapporté au sujet de l'action des produits solubles nous engage à admettre la probabilité de l'explication que nous avons donnée.

CHAPITRE XI

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Nous avons vu dans le cours de cette étude quelle est la gravité des infections secondaires dans la tuberculose des différents organes. Mais si l'origine de ces infections est bien telle que nous l'avons indiquée dans chaque cas, il semble qu'elles seraient peut-être évitables. « En effet, dit M. Héricourt, la cavité buccale est une des régions les plus accessibles et qui se prêtent le mieux à la désinfection préventive ; et on peut espérer qu'en stérilisant ce réservoir d'attente des collaborateurs redoutables des agents de la contagion, on tarirait la source de ces graves complications, qui font les lésions dont on meurt, parce qu'elles portent presque toujours sur les séreuses du cerveau ou de l'abdomen, ou sur des organes de première importance, tels que les poumons. Des lavages antiseptiques de la cavité buccale pratiqués dès le début et durant tout le cours des affections tuberculeuses seraient, selon toute prévision, très avantageux pour préserver les malades de ces associations microbiennes, qui constituent un grave danger, et pour leur assurer le bénéfice d'une maladie simple, probablement exempte de complications, et par suite d'une gravité bien atténuée. L'emploi comme gargarisme d'une solution de sublimé, la liqueur de Van Swieten, par exemple, ou mieux encore d'une solution

d'acide borique à 4 pour 100, remplirait l'indication ; et cette pratique est si inoffensive pour le malade qu'il nous semble que le médecin, averti du danger, commettrait une grave négligence, s'il n'y soumettait régulièrement tous ceux de ses malades atteints d'une des affections dont nous avons parlé, comme présentant des associations microbiennes provenant des voies respiratoires.

» En particulier, jamais une angine symptomatique ne devrait être abandonnée à elle-même, et comme les angines simples, même les plus discrètes, peuvent être le point de départ de complications importantes, c'est toujours aux antiseptiques qu'il faudrait s'adresser pour le traitement de toutes les angines qui sont très souvent, non sans danger, laissées à leur libre cours. »

Mais les microbes d'association ne proviennent pas que de la bouche ; nous avons vu que, dans les cas de péritonite notamment, l'infection secondaire tire son origine du tube digestif. Or une bonne antisepsie de cet appareil pourra détruire les microbes qui y sont contenus normalement, et c'est là une application de la méthode d'antisepsie intestinale préconisée par M. le professeur Bouchard.

De même, pour empêcher les infections secondaires dans la cystite tuberculeuse, il sera nécessaire de débarrasser par des lavages appropriés les organes génito-urinaires des germes innombrables qui peuvent les souiller.

En un mot, on doit aseptiser autant que possible les cavités naturelles, qui peuvent être une source d'infection secondaire.

Si l'association d'autres microbes au bacille de Koch ne peut pas toujours être évitée, la connaissance de ces associations peut être au moins très utile pour le traitement des diverses tuberculoses. La thérapeutique en effet doit s'adresser aux divers éléments microbiens qui sont en cause,

et l'action sera beaucoup plus facile à exercer sur les microbes secondaires que sur le bacille beaucoup plus résistant de la tuberculose.

Ainsi, dans le cas de broncho-pneumonie surajoutée à la tuberculose pulmonaire, une médication dirigée spécialement contre cette complication s'imposera.

Dans les cas de pneumothorax et d'épanchement pleurétique, il convient de se préoccuper des qualités de l'épanchement. « Y a-t-il, dit M. Netter, des agents pyogènes et putrides ? on devra s'opposer à leurs progrès, et pour cela la ponction serait certainement insuffisante l'empyème, suivi de lavages, sera nécessaire. Tandis que, si l'épanchement est simplement tuberculeux, l'incision n'amènerait guère plus de résultat que la ponction, et même dans ce cas l'empyème laisse presque toujours une fistule. »

Dans le traitement du lupus on doit s'occuper, non seulement de la destruction du bacille, mais aussi de celle des microbes de la suppuration, qui peuvent, à certains moments, superposer leur action à celle du bacille de Koch. Lorsque, sous l'action de la suppuration, il se produit des complications inflammatoires au niveau d'une ulcération lupique, on conçoit qu'une thérapeutique anti-tuberculeuse n'amène aucune amélioration, tandis qu'au contraire, avec une thérapeutique beaucoup plus simple, antiseptique seulement, on obtient la cicatrisation en quelques jours.

L'existence des associations microbiennes dans les péritonites tuberculeuses nous démontre également l'utilité de la laparotomie et des lavages du péritoine préconisés par un grand nombre de chirurgiens.

C'est, en effet, plutôt contre les agents de suppuration que contre le bacille de Koch lui-même que sont dirigés ces lavages, et c'est en empêchant les infections surajoutées qu'ils donnent de bons résultats pratiques.

Les infections vésicales secondaires, aggravant la marche de la cystite tuberculeuse, il faut en débarrasser la cavité vésicale le plus tôt possible. « Le sublimé, dit M. Lavaux, ne doit plus être employé: le nitrate d'argent est le médicament de choix. Si l'infection urinaire a envahi les voies supérieures, il faut recourir à la fois au traitement interne et au traitement local. »

Dans un autre ordre d'idées, on s'est demandé si des microbes surajoutés ne pourraient pas guérir ou au moins atténuer l'infection produite par le microbe primitif, si, par une infection de peu d'importance ou moins grave, on ne pourrait pas entraver ou au moins diminuer une infection menaçante pour l'organisme. Des expériences de M. Bouchard et de celles de MM. Charrin et Courmont, il résulte que le bacille pyocyanique atténue dans une certaine mesure la virulence de la bactériidie charbonneuse: les animaux meurent moins vite et avec les signes d'un charbon atténué. De même, dans la tuberculose, plusieurs auteurs prétendent que certains microbes peuvent amener une atténuation de la maladie. M. Valude, étudiant les causes de la rareté de la tuberculose de la conjonctive, du sac lacrymal et des glandes salivaires, a reconnu que la salive, comme le liquide du sac lacrymal et de la conjonctive, est incapable de neutraliser par elle-même l'effet du virus tuberculeux. Par conséquent, si la tuberculose offre tant de difficultés à se greffer dans ces régions, c'est qu'il existe dans la bouche, le sac lacrymal ou les glandes salivaires, un obstacle au développement du bacille spécifique. « Cet obstacle est dû vraisemblablement à l'accumulation de microorganismes de toute nature et notamment des streptocoques qui sont capables de s'opposer par leur puissance de reproduction à l'action germinative du microbe de la tuberculose et par suite à ses effets nuisibles. »

M. Vaïbel, en 1888, publia un cas de tuberculose aiguë

guérie après un érysipèle de la face. En 1890, M. Schefer fit connaître également un cas de phtisie chronique guérie par un érysipèle intercurrent. M. Kaposi, à la Société allemande de dermatologie, disait aussi plus tard que, lorsqu'un érysipèle s'est développé au niveau d'un lupus, il se produit une inflammation intense et une formation régressive au niveau du lupus.

Ayant cru voir un antagonisme entre la putréfaction et la virulence, on eut l'idée de le mettre à profit. C'est en partant de ce principe que Cantani voulut opposer le *bacterium termo*, agent ordinaire de la putréfaction, au bacille de la tuberculose.

Mais toutes ces théories n'ont pas été confirmées par la pratique. M. Comby les a réfutées en se basant sur ses observations personnelles. Il a vu que, loin d'anéantir ou d'atténuer la virulence du bacille de Koch, l'intervention du streptocoque serait plutôt de nature à l'exalter. Il ajoute qu'on peut en dire autant du *bacterium termo*. Et si l'on se rapporte aux observations citées dans cette étude, où le streptocoque est associé au bacille de Koch, on pourra se convaincre que ce microbe a toujours aggravé la tuberculose. Il ne semble même pas impossible que les bacilles saprogènes aient une action pareille.

Du reste, ainsi que le fait remarquer M. Arloing, la barrière entre le saprogénisme et le pathogénisme s'abaisse chaque jour davantage et nous nous apercevons de plus en plus qu'elle a peu de raison d'être. Puisque nous pouvons enlever et restituer à un microbe pathogène ses propriétés virulentes, n'est-il pas tout naturel qu'un saprophyte puisse brusquement devenir un pathogène très dangereux ? Il suffit, pour cela, que des conditions nouvelles et imprévues viennent s'établir dans le foyer microbien. Ces conditions ne seraient-elles pas réalisées par les produits solubles du bacille tuberculeux ?

Cependant, il semble résulter de la communication de MM. Verneuil et Beretta au deuxième Congrès de la tuberculose que, dans certains cas, la bactériothérapie paraît pouvoir donner de bons résultats. Nous avons dit que la transformation d'un abcès froid en abcès chaud sous l'action des microbes de la suppuration favorise la guérison de cet abcès. « Nous nous sommes donc demandés, disent MM. Verneuil et Beretta, si les microbes pyogènes ne joueraient pas, par rapport au bacille de Koch, un rôle microbicide. Nous n'hésitons pas à le croire et à considérer l'invasion d'un foyer tuberculeux par les microbes pyogènes comme une circonstance favorable. Nous avons eu des foyers tuberculeux ouverts après inflammation; avant la fermeture spontanée et définitive nous avons tenté des inoculations avec leurs produits : les inoculations sont restées négatives au point de vue de la tuberculose. Ces faits semblent donc démontrer le rôle microbicide que nous croyons devoir attribuer aux microbes pyogènes. »

Malgré tous ces résultats, nous avons peine à croire qu'on puisse en tirer une indication nouvelle pour le traitement des tuberculoses, même localisées, comme les abcès froids; car, si l'association de microbes pyogènes paraît avoir quelquefois une influence heureuse, il ne faut pas oublier que l'inoculation de ces microbes, au lieu de produire une suppuration locale, pourrait également entraîner le danger redoutable d'une septicémie générale.

CONCLUSIONS

I. — Les associations microbiennes sont très fréquentes ; on pourrait même presque dire qu'elles sont de règle dans la tuberculose de tous les organes.

II. — Les microbes qu'on rencontre le plus souvent sont les microbes pyogènes et le microbe de la pneumonie.

III. — Ces microbes viennent des cavités naturelles en communication avec l'extérieur, du tube digestif, ou bien sont apportés directement avec l'air.

IV. — La tuberculose, par l'action de ses produits solubles et par les modifications qu'elle apporte dans les organes, favorise la pénétration et la pullulation de ces germes.

V. — Les infections secondaires aggravent généralement la tuberculose primitive et sont souvent cause de mort.

VI. — Dans le traitement des tuberculoses on doit tenir compte de ces infections secondaires.

VII. — Par des mesures prophylactiques elles peuvent être évitées en partie.

VIII. — La bactériothérapie pour le traitement de la tuberculose n'a pu fournir de bons résultats, et l'aggravation qu'apportent, dans le cours de la maladie, les associations d'autres microbes, condamne cette théorie.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1878. KLEBS. — Tuberculose (Prager med. Wochenschrift).
1884. KOCH. — Mittheilungen und Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte.
1884. GIRAudeau. — Fièvre typhoïde et tuberculose intestinale (Revue de médecine, p. 564).
1886. VIGNAL. — Recherches sur les microorganismes de la bouche (Archives de physiologie).
1887. BIONDI. — Les microorganismes de la salive (Zeitschrift für Hygiene, t. II. (Analyse dans les Annales de l'Institut Pasteur, 23 juillet 1887).
1887. HÉRICOURT. — Associations microbiennes (Revue de médecine).
1888. Comptes rendus du premier Congrès pour l'étude de la tuberculose. Communications de MM. Babès, Solles (de Bordeaux) et Valude.
1889. PAWLOWSKI. — Formes mixtes de la tuberculose des articulations (Annales de l'Institut Pasteur, n° 10).
1889. KORKUNOFF. — Materialy K. Woprosu o saraschemi nischemi organisman tscherez Kischetschik. Contribution à l'étude de la pénétration des micro-organismes par le canal intestinal (Wratsch., n° 48, 50, 52).
1889. COURMONT. — Action des produits solubles du bacille tuberculeux (Société de biologie, 21 décembre).
1889. ROGER. — Influence des associations microbiennes (Société de biologie, 19 janvier).
1890. DUFLOCQ et MÉNÉTRIÉR. — Bronchite capillaire à pneumocoques (Archives générales de médecine, t. XXIV et XXV).
1890. NETTER. — Utilité des recherches bactériologiques pour le pronostic et le traitement des pleurésies purulentes (Société médicale des hôpitaux, mai et juin).

1890. VON BESSER. — Ueber die Bakterien der Normalen Luftwege (Sur les bactéries des organes respiratoires sains). Ziegler's Beiträge zur pathologischen, Anatomie und zur allgemeinen Pathologie, B^d VI.
1890. G. GESSNER. — Ueber die Bakterien in Duodenum des Menschen (Archiv. für Hygiene, B^d IX, Heft 2).
1890. DEBOVE. — Tuberculose cutanée (Gazette des hôpitaux, décembre.)
1890. CORNIL et BABÈS. — Les bactéries et leur rôle dans l'étiologie, l'anatomie et l'histologie des maladies infectieuses, 3^e édition.
1890. DAVID. — Les microbes de la bouche.
1890. BLASCHKO. — Epithélioma consécutif à un lupus (Société de médecine berlinoise, 27 janvier).
1890. SCHEFER. — Phtisie chronique guérie par un érysipèle intercurrent (Münch. med. Wochenschrift, 8 juillet).
1891. VIRCHOW. — Mémoire sur la tuberculine de Koch (Société de médecine interne de Berlin).
1891. MOSNY. — Étude sur la broncho-pneumonie. Anatomie pathologique, bactériologie, prophylaxie (Thèse de Paris, n^o 115).
1891. Comptes rendus du deuxième Congrès pour l'étude de la tuberculose. Discussion de la troisième question.
1891. CROOKSHANK. — Produits solubles du bacille tuberculeux (Communication à la Société de pathologie de Londres, Semaine médicale, 1891, p. 284).
1891. MAFUCCI. — Action des produits solubles du bacille tuberculeux (Communication à la Société italienne de chirurgie, Semaine médicale, 1891, p. 51).
1891. CHARCOT, BOUCHARD, BRISSAUD. — Traité de médecine, t. I: Associations microbiennes par M. Charrin.
1891. BILROTH. — Tumeur tuberculeuse de l'intestin (Société royale des médecins de Vienne, 25 juin).
1891. KAPOSI. — Érysipèle et lupus (Deuxième Congrès de la Société allemande de dermatologie).
1892. PRAT. — Quelques considérations sur la pleurésie purulente chez les tuberculeux (Thèse de Paris).
1892. MOSNY. — Étude sur la broncho-pneumonie (Biblioth. Charcot-Debove).

1892. AVIRAGNET. — De la tuberculose chez les enfants (Thèse de Paris, n° 151).
1892. N. TSCHISTOWITSCH. — Tuberculose nach aussen durchgehbrochene Caverne (Berlin. klin. Wochens., n° 20 et 21).
1892. MACAIGNE. — Étude sur le bacterium coli commune (Thèse de Paris, n° 174).
1892. KITASATO. — Cultures pures du bacille tuberculeux et d'autres bactéries obtenues directement des crachats (Zeitschrift für Hygiene, XI, 3).
1892. BOUCHARD. — Les microbes pathogènes.
1892. ARLOING. — Leçons sur la tuberculose.
1893. KIENER et VILLARD. — Note sur un cas de fièvre typhoïde et de tuberculose aiguë combinées (Soc. de biologie, 7 janvier).
1893. CHARRIN et DUCAMP. — Suppuration du poumon. Tuberculose et abcès pulmonaires à coli-bacilles et streptocoques. Deux infections secondaires, complications de l'infection primitive (Revue de médecine, mars).
1893. SACAZE. — Un cas de pleurésie séreuse tuberculeuse et streptococcique, contribution à l'étude des associations bactériennes (Revue de médecine, avril).
1893. LAVAUX. — Sur la bactériologie des cystites tuberculeuses (Congrès français de chirurgie).
1893. HUNERMANN. — Tuberculose génitale primitive chez une femme enceinte. Avortement au cinquième mois. Mort par septicémie et par tuberculose miliaire aiguë pendant les couches (Arch. f. Gynäköl.).
1893. COMBY. — Sur l'antagonisme entre la tuberculose et l'érysipèle (Société médicale des hôpitaux, 20 janvier).
1893. CHARRIN et COURMONT. — Atténuation de la bactériémie charbonneuse par les principes solubles du pus bleu (Société de biologie, 11 mars).

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 21 juillet 1893.
Pour le Recteur,
L'inspecteur d'Académie délégué,
J. YON.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 21 juillet 1893.
Le Doyen,
MAIRET.

TABLE DES MATIERES

	Pages.
INTRODUCTION	v
CHAPITRE I. — Historique	13
— II. — Associations microbiennes dans les tubercu- culoses généralisées.....	16
— III. — Associations microbiennes dans la tubercu- lose du poumon.....	23
— IV. — Associations microbiennes dans la tubercu- lose de la plèvre et du médiastin.....	43
— V. — Associations microbiennes dans les tubercu- loses de la peau, des ganglions et du tissu cellulaire sous-cutané.....	48
— VI. — Associations microbiennes dans la tubercu- lose des os et des articulations.....	53
— VII. — Associations microbiennes dans les tubercu- loses du péritoine et de l'intestin.....	57
— VIII. — Associations microbiennes dans les tubercu- loses des méninges.....	60
— IX. — Associations microbiennes dans la tubercu- lose des organes génito-urinaires.....	64
— X. — Actions des produits solubles sécrétés par le bacille de la tuberculose, examinées au point de vue des associations microbiennes de ces maladies.....	67
— XI. — Applications thérapeutiques.....	73
CONCLUSIONS	79
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.....	80

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque !
